

Eduardo Vázquez Valdés
Jaime Justo Janeiro

BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA

Eduardo Vázquez Valdés
Jaime M. Justo Janeiro



BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA



TOMO I

BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA

TOMO I

AUTORES

**Eduardo Vázquez Valdés y
Jaime M. Justo Janeiro**

CO AUTORES

**Dr. Jesús Lorenzo Aarún Ramé.
Dra. María del Carmen Barradas Guevara.
Dr. Giovanni Porrás Ramírez.
Dr. Eduardo Prado Orozco.
Dr. Roberto Ruiz Arenas.**

Copyright © 2011 por Eduardo Vázquez Valdés.

Número de Control de la Biblioteca del Congreso de los EE. UU.: PENDING

ISBN:	Tapa Dura	978-1-4633-0117-0
	Tapa Blanda	978-1-4633-0119-4
	Libro Electrónico	978-1-4633-0118-7

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida o transmitida de cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación, o por cualquier sistema de almacenamiento y recuperación, sin permiso escrito del propietario del copyright.

La información, ideas y sugerencias en este libro no pretenden reemplazar ningún consejo médico profesional. Antes de seguir las sugerencias contenidas en este libro, usted debe consultar a su médico personal. Ni el autor ni el editor de la obra se hacen responsables por cualquier pérdida o daño que supuestamente se deriven como consecuencia del uso o aplicación de cualquier información o sugerencia contenidas en este libro.

Este Libro fue impreso en los Estados Unidos de América.

Para pedidos de copias adicionales de este libro, por favor contacte con:

Palibrio

1663 Liberty Drive, Suite 200

Bloomington, IN 47403

Llamadas desde los EE.UU. 877.407.5847

Llamadas internacionales +1.812.671.9757

Fax: +1.812.355.1576

ventas@palibrio.com

344648

CONTENIDO

TOMO I

CAPÍTULO 1

Mecanismo De Curación De Los Tejidos Lesionados.	33
Respuesta a la agresión.	33
Cicatrización.	34
Inflamación aguda.	34
Reparación.	35
Remodelación.	36
Proceso de reparación tisular.	36
Condiciones locales.	36
Factores sistémicos.	38
Nutrición.	38
Edad.	39
Oxigenación.	39
Medicamentos.	39
Conclusión.	39

CAPÍTULO 2

Infección De Las Heridas.	41
Causa de las infecciones de las heridas.	41
Clasificación de las heridas.	42
a. Limpias.	42
b. Limpias-contaminadas.	42
c. Heridas “contaminadas”.	42
d. Herida “sucía”.	43
e. Heridas “peligrosas”.	43
Factores que afectan la curación de las heridas quirúrgicas.	43
Actividad del cirujano.	43
a. Presencia de suturas.	43
b. Incisión.	43
c. Antibióticos profilácticos.	44
d. Duración de la intervención.	44
Actividad del anestesiólogo.	44
a. Perfusión.	44
b. Temperatura corporal central.	45

c. Analgesia postoperatoria.....	45
d. Inmunomodulación.....	46
El individuo.....	46
Complicaciones de las heridas infectadas.....	46
Supuración.....	47
Celulitis.....	47
Erisipela.....	48
Gangrena dérmica diseminante.....	49
Otras infecciones “gangrenosas” de la piel.....	49
Foliculitis, furúnculo, carbunco.....	51
Problemas infecciosos generalizados.....	52
Bacteremia.....	53
Piemia.....	55
Gram positivos.....	56
Estafilococos.....	56
Estreptococos.....	57
Bacilaceas.....	58
Bacilo antracis.....	59
Corynebacterium.....	60
Clostridium.....	60
Actinomicetales.....	65
Actinomicetaceae.....	65
a. Aerobios.....	66
b. Anaerobios.....	66
Micobacteriaceae.....	67
a. Micobacterias del Complejo Tuberculosis (MCT).....	68
b. Micobacterias Patogénicas No Tuberculosas (MPNTB).....	71
c. <i>Micobacterium leprae</i>	72
Estreptomicetaceae.....	74
Gram negativos.....	74
Cocos y cocobacilos.....	74
Neisseriae.....	74
a. <i>Neisseriae gonorrhoeae</i>	74
b. <i>Neisseria meningitidis</i>	75
c. Otras neisseria.....	77
<i>Branhamella catarrhalis</i>	77
<i>Haemophilus</i>	77
a. <i>Haemophilus influenzae</i>	78
b. <i>H. parainfluenzae</i>	79
c. <i>Haemophilus ducreyi</i>	79
d. Otras especies de <i>Haemophilus</i>	79
<i>Brucella</i>	80
a. Las Brucellas.....	80
<i>Bordetella</i>	81
<i>Francisella</i>	81

Otros cocobacilos.....	82
Enterobacteriaceae	83
a. Tribu Citrobactereae	84
Citrobacter.....	84
b. Tribu Edwardsiellae.....	84
Edwardsiella.....	84
c. Tribu Escherichiae	84
Escherichia coli	84
Shigella	85
d. Tribu Klebsielleae	86
Klebsiella	86
Enterobacter	86
Hafnia.....	87
Serratia	87
e. Tribu Proteae	87
f. Tribu Salmonelleae	87
g. Tribu Yersinieae	89
h. Sin tribu.....	90
Campylobacter, Helycobacter, vibrio y géneros relacionados.	90
Campylobacter	90
Helycobacter	91
Vibrio	92
Aeromonas	93
Ppseudomonadaceae y bacilos relacionados.....	94
Otras bacterias de interés para el cirujano.	98
Chlamydiae	98
b. Chlamydia psittaci.....	100
c. Chlamydia pneumoniae.....	100
Clase Spirochaetes	101
a. Trepanomatosis venérea.	101
b. Trepanomatosis no venéreas.....	103
c. Otros treponemas.	104
d. Leptospira	104
e. Borrelia.....	105
Fiebre recurrente	105
Enfermedad de Lyme	106
f. Spirillum	107
Micoplasmas	107

CAPÍTULO 3

Inmunología Quirúrgica.....	118
Características del sistema inmune.	119
a. Tolerancia	119
b. Memoria inmunológica.	119

c. Vigilancia	119
d. Ampliación biológica	120
Antígenos y anticuerpos.....	120
a. Antígenos.....	120
b. Anticuerpos	120
c. Complejo antígeno-anticuerpo.....	121
Inmunidad Innata (natural)	122
Complemento	123
Inmunidad adquirida	124
Linfocitos T	124
Subpoblaciones de linfocitos T	125
Linfocitos B	125
Otros leucocitos.	126
La apoptosis de los linfocitos.....	126
Inmunidad del rebaño	127
Las infecciones y la respuesta inmune.....	127
Inmunodeficiencias.....	128
Inmunodeficiencias congénitas.....	128
Inmunodeficiencias secundarias	129
Enfermedad autoinmune	129
Reacciones transfusionales.	131
Grupos sanguíneos.....	131
Pruebas de compatibilidad	132
Reacciones hemolíticas	133
Grupo ABO	133
Grupo Rh.....	133
Reacciones febriles no hemolíticas.....	134
Leucoaglutininas.	134
Pirógenos.....	135
Reacciones alérgicas.	135
Reacciones citopénicas	135
Trombocitopenia.	135
Reacciones anafiláticas	135
Reacción de injerto contra huésped.	135
Inmunomodulación.	136
Otras reacciones.	137
Conclusión	137
Trasplante de órganos y tejidos.....	137
Reacción a un aloinjerto	138
Los antígenos de los trasplantes.....	138
Inmunosupresión.....	140
Tolerancia.....	141
Quimerismo.....	141
Xenotrasplantes.....	142
Deficiencia de moléculas del antígeno leucocitario humano.	142

Narcolepsia	143
Hemocromatosis	143
Paludismo por Plasmodium Falciparum	143
Embarazo	143
La piel.	144

CAPÍTULO 4

Hemostasia Y Cirugía	148
El mecanismo de la coagulación.....	148
Primera fase.	148
Vasos sanguíneos.	148
Plaquetas	149
Segunda fase	149
Cascada de la coagulación	149
Tercera fase	150
Proteína C.....	151
Alteraciones de la coagulación.	151
Congénitas.....	151
Adquiridas.....	152
Cascada de la coagulación	155
Deficiencia de factor XIII (factor estabilizador de la fibrina).....	155
Deficiencia de factor XII (Hageman)	156
Deficiencia de factor XI (hemofilia C).....	156
Deficiencia de factor X (Stuart-Prower).....	156
Deficiencia de factor IX (Christmas, Hemofilia B).	156
Deficiencia de factor VIII (Hemofilia A).	156
Deficiencia de factor VII	157
Deficiencia de factor VI.....	157
Deficiencia del factor V (lábil)	157
Deficiencia de factor IV. (Calcio)	157
Deficiencia de Factor III. (Factor tisular)	157
Deficiencia de factor II (protrombina).....	158
Alteraciones del factor I (fibrinógeno)	158
Deficiencia combinada de factores II, VII, IX y X.....	159
Enfermedad de von Willebrand.....	159
Estudios de laboratorio para evaluar problemas de hemorragia.	160
Biometría hemática.	160
Frotis de sangre periférica.....	161
Tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT).....	161
Muestreo de factores.....	161
Determinación de fibrinógeno	161
Tiempo de trombina	161
Cascada de la fibrinolisis	161
Fibrinolisis primaria.....	163

Fibrinólisis secundaria	163
Agentes farmacológicos.....	163
Circunstancias clínicas.....	163
Hemorragia posprostatectomía.	163
Hemorragia uterina.	164
Coagulación intravascular diseminada.....	164
Picaduras de animales ponzoñosos.	167
Trombofilia.	167
Trombofilia hereditaria	167
Resistencia a la proteína C activada/factor Leiden.	167
Polimorfismo genético de la protrombina G20210A.....	168
Deficiencia de Antitrombina III.....	168
Deficiencia de proteína C.	168
Deficiencia de proteína S.....	168
Hiperhomocistinemia.	168
Elevación de factor VIII.....	169
Otras causas.	169
Trombofilia adquirida.	169
Pruebas de laboratorio para detectar trombofilia congénita o adquirida.	171

CAPÍTULO 5

El Medio Interno	179
1. Líquidos y electrolitos.....	179
a. Los líquidos corporales.	180
b. Los compartimentos.....	180
c. La microcirculación.	180
d. Líquidos y riñón.....	182
e. Mecanismos de protección del balance hídrico.	183
Disminución.....	183
Catecolaminas.....	183
Hormona antidiurética.	184
Angiotensina II.....	184
Participación renal autónoma.....	184
Aumento.....	184
Hormona natriurética.	184
Prostaglandinas.	185
f. Conclusiones.....	185
2. Alteraciones de volumen.....	185
a. Ganancias	185
Otros tres mecanismos son:	186
1. Desequilibrio de las fuerzas de Starling.....	186
Edema periférico.....	186
2. Alteraciones hormonales.....	187
3. Retención de sodio por el riñón.	187

b. Pérdidas.....	187
Vía renal.....	187
a. Insuficiencia hormonal	187
b. Alteraciones renales intrínsecas	187
c. Filtración de solutos	188
Pérdidas extrarenales.....	188
c. Redistribución.	188
Consecuencias de las alteraciones electrolíticas.	189
a. Sodio	189
a. Hipernatremia.....	189
b. Hiponatremia.....	190
b. Potasio	191
a. Hipokalemia (hipopotasemia).	192
b. Hiperkalemia (hiperpotasemia).....	193
Falla de excreción renal.....	193
Compromiso del ingreso al espacio intracelular.....	194
Paso del K ⁺ intracelular al plasma.....	194
3. Equilibrio ácido-base	195
Mecanismos neutralizadores.....	195
Evaluación del equilibrio ácido-básico.	196
Alteraciones del equilibrio ácido-base.....	196
Alcalosis respiratoria.	196
Alcalosis metabólica.	196
Acidosis respiratoria.	196
Acidosis metabólica.	197
a. Trauma y medio interno.	197

CAPÍTULO 6

Tumores.....	203
Antecedentes.	203
Crecimiento celular y tisular normal.	204
Muerte celular.	205
Crecimiento celular.	206
Puntos de verificación (“check points”).	207
Detención del crecimiento.	207
Células troncales.	208
Crecimiento celular y tisular anormal.....	209
Algunas definiciones.	211
Hiperplasia	211
Hipertrofia	211
Atrofia.....	212
Tumores benignos.	214
Nomenclatura.....	216
Tumores malignos.	217

Las causas.	217
La diseminación.	219
Invasión directa.	219
Invasión a distancia.	221
Vía hematogena.	221
Sembrado.	222
Variaciones en malignidad.	224
Incidencia de los tumores.	224
Variaciones de género.	224
Diferencias geográficas	225
Estados precancerosos y lesiones precancerosas.	225
Carcinogénesis industrial.	226
Irritación crónica.	227
Anomalías congénitas o hereditarias.	227
Inmunosupresión y trasplante de órganos y tejidos.	229
Virus y cáncer.	230
Virus ADN	231
Virus del papiloma humano.	231
Virus Epstein - Barr	231
Virus de la hepatitis B.	232
Virus Polioma.	232
Virus ARN.	232
Síndrome de inmunodeficiencia humana virus y cáncer.	233
Neoplasias SIDA-no relacionadas.	234
Conclusión.	234
Bacterias y parásitos.	235
Bacterias.	235
Parásitos.	235
Carcinógenos químicos.	236
Radiaciones.	237
Ondas de extremadamente baja frecuencia	238
Radiación solar ultravioleta	239
Rayos X.	240
Rayos Gama.	240
Radioterapia y cáncer.	240
Quimioterapia y cáncer.	241
Efectos sistémicos del cáncer.	241
Inmunología.	241
Respuesta antitumoral.	241
Infecciones.	243
Anormalidades de los líquidos y electrolitos.	244
Edema	244
Sodio	244
Potasio	244
Calcio.	245

Magnesio.....	246
Fósforo.....	246
Síndrome de lisis tumoral.....	247
Existen las variantes la primaria o espontánea y la secundaria.....	247
Alcalosis metabólica.....	247
Acidosis metabólica.....	247
Síndromes paraneoplásicos.....	247
Marcadores tumorales.....	250
Nomenclatura de los tumores malignos.....	251
Termodinámica y cáncer.....	252

CAPÍTULO 7

El Sistema Nervioso	275
Traumatismos craneoencefálicos	275
Cuero cabelludo	276
Cráneo.....	277
Lesiones vasculares.....	278
Hemorragia peridural.....	279
Hemorragia subdural.....	280
Hemorragia subaracnoidea.....	281
Encéfalo.....	281
Mecanismo de las lesiones cerebrales.....	283
Hipertensión intracraneal.....	285
“Hinchamiento” cerebral y edema cerebral.....	286
Alteraciones de conciencia.....	286
Fenómeno de Cushing.....	287
Herniación cerebral.....	287
Disfunción orgánica no neurológica.....	287
Lesiones por relámpagos.....	288
Secuelas de los TCE.....	289
Síndrome posconcusión.....	290
Convulsiones postraumáticas.....	290
Alteraciones psiquiátricas.....	290
Cefalea postraumática.....	291
Hipopituitarismo.....	291
Neuropatías craneales.....	293
Neoplasias.....	294
Tumores intra craneales.....	294
Tumores neuronales.....	295
Tumores de origen glial (gliomas).....	296
Astrocitomas.....	296
Oligodendrogliomas.....	297
Ependimomas.....	297
Gliomatosis Cerebral.....	298

Tumores primitivos del neuroectodermo.	299
Meduloblastoma.....	299
Tumor Teratoido/Rabdoides	299
Otros tumores parenquimatosos.....	300
Linfoma primario no Hodgkin	300
Tumores de células germinales	300
Tumores parenquimatosos pineales.	301
Meningioma	301
Diseminación metastásica de las neoplasias malignas del SNC.....	302
Tumores secundarios en el SNC	303
Meningitis carcinomatosa	304
Hidrocefalia.....	305
Hidrocéfalo normotenso.	306
Hipertensión craneal idiopática.	307
Hipovolemia de LCR.	307
Síndromes Neurocutáneos.	309
Neurofibromatosis 1	310
Neurofibromatosis 2	311
Complejo de la esclerosis tuberosa	311
Síndrome de Sturge-Weber	313
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	314
Ataxia-Telangiectasia.....	315
Traumatismos de la médula espinal.	316
Ácido araquidónico, COX-1 y COX-2.....	317
Hemorragia e isquemia-reperfusión.....	317
Espina bífida.	317
Disrrafismo abierto (mielomeningocele).....	318
Disrrafismo cerrado.	319
Alteraciones degenerativas de la columna vertebral y su contenido.....	320
Enfermedad del disco intervertebral.....	320
Estenosis espinal.	322
Espondiloartritis.....	323
Esclerosis múltiple.	324
Esclerosis lateral amiotrófica.....	324
Mielopatía asociada a SIDA	324
Mielopatía asociada a infección por virus linfotrófico de células T.	324
Paraplejía espástica hereditaria.	325
Fístulas arteriovenosas de la duramadre espinal.	325
Tumores de la médula y la columna vertebral.	325
Neoplasias extramedulares.....	325
Tumores intradurales y extradurales.	326
Tumores intradurales.....	327
Dolor crónico.	327
Neuropatías por aprisionamiento y compresión.	331

CAPÍTULO 8

Sistema Cardiovascular.....	345
El corazón	345
Desarrollo embrionario.....	345
Deformidades congénitas del corazón.....	346
Clasificación.....	352
Deformidades con corto-circuitos de izquierda a derecha.....	352
Defectos del septum interauricular	352
Defectos del septum interventricular.....	354
Defecto atrio-ventricular.....	355
Persistencia del conducto de Botallo.....	355
Deformidades con corto-circuitos de derecha a izquierda.....	356
Tetralogía de Fallot.....	357
Transposición de los grandes vasos.....	358
Persistencia del tronco arterioso.....	358
Atresia de la tricúspide.....	359
Conexión anómala total de las venas pulmonares.....	359
Deformidades obstructivas.....	360
Coartación de la aorta.....	360
Atresia y estenosis de la arteria pulmonar.....	361
Atresia y estenosis aórticas.....	362
Estenosis de la mitral.....	362
Conclusiones.....	362
Lesiones adquiridas de las válvulas cardíacas.....	363
Válvula mitral.....	363
Válvula Aórtica.....	364
Válvula tricúspide.....	365
Válvula Pulmonar.....	365
Enfermedad valvular múltiple.....	365
Enfermedades sistémicas que afectan a las válvulas cardíacas.....	366
Envejecimiento.....	366
Fiebre reumática.....	367
Endocarditis infecciosa.....	368
Endocarditis trombótica no infecciosa.....	369
Endocarditis del Lupus Eritematoso Sistémico.....	369
Enfermedad cardíaca carcinoide.....	369
Pericardio.....	370
Pericarditis y derrame pericárdico.....	371
La naturaleza del derrame determina en gran medida la evolución.....	372
Quistes.....	373
Neoplasias primarias.....	373
Neoplasias secundarias.....	374
Enfermedades autoinmunes.....	374
Misceláneos.....	374

Vasos coronarios.	374
Anomalías anatómicas.	374
Aterotrombosis.	375
Enfermedad isquémica del corazón.	378
Arteritis coronaria.	380
Lesiones del miocardio.	380
Tumores.	380
Lesiones benignas.	381
Lesiones malignas.	382
Neoplasias secundarias.	382
Cardiomiopatías.	382
Cardiomiopatía hipertrófica.	383
Cardiomiopatía dilatada.	384
Cardiomiopatía restrictiva.	385
Miocarditis.	386
Heridas no penetrantes de corazón.	387
Los vasos arteriales, venosos y linfáticos.	388
Endotelio.	389
Células musculares lisas de la pared arterial.	389
Vasos arteriales.	390
Aorta.	390
Síndrome agudo aórtico.	390
Úlceras penetrantes.	391
Disección.	391
Aneurismas.	392
Oclusión aórtica.	396
Tumores malignos primarios de la aorta.	396
Vasos arteriales periféricos.	397
Mecanismos de calcificación vascular.	397
Arteritis.	398
Lesión arterial no traumática de las extremidades inferiores.	400
Isquemia visceral.	403
Obstrucción de las arterias renales.	403
Isquemia mesentérica.	403
Isquemia cerebral.	404
Síndrome de secuestro braquiocefálico y/o subclavio.	405
Vasos venosos.	406
Venas varicosas.	406
Síndrome de vena cava superior.	408
Síndrome de vena cava inferior.	409
Flebitis.	410
Vasos y ganglios linfáticos.	412
Linfangitis.	413
Linfadenitis.	416
Linfedema.	418
Conducto torácico.	420

Ascitis quilosa	421
Quiluria.	421
Quiloptisis.	422
Tumores y malformaciones de los vasos.....	422
Tumores vasculares benignos.....	422
Hemangiomas infantiles.....	422
Hemangiomas cavernosos.....	423
Granuloma piógeno.....	423
Glomangiomas.	424
Hemangioendotelioma kaposiforme.	425
Hemangioma copetudo.	425
Linfangioma.	426
Angiomatosis bacilar.....	426
Angiomatosis cutáneas reactivas.....	427
Tumores vasculares de baja malignidad o intermedios.....	428
Hemangioendotelioma epiteloide.	428
Sarcoma de Kaposi.	429
Tumores malignos.	430
Angiosarcomas.....	430
Hemangiopericitomas.	431
Malformaciones vasculares.....	431
Malformaciones capilares.	432
Malformaciones venosas.....	433
Malformaciones linfáticas.....	433
Malformaciones arterio-venosas.....	434

CAPÍTULO 9

Sistema Endócrino.	460
Hipotálamo.....	463
Hormona liberadora de factor de crecimiento (HLHC).....	465
Hormona liberadora de gonadotropina (HLG).	466
Hipogonadismo hipotalámico.	466
Pubertad precoz.....	467
Prolactina.	468
Hiperprolactinemia.	468
Hormona liberadora de tirotropina.	469
Hormona liberadora de corticotropina.....	469
Vasopresina.	469
Respuesta neuroendócrina en la enfermedad grave.	470
Eje hipotálamo-células somatotropas.	470
Eje hipotálamo-células tiotropas-tejidos periféricos.	471
Eje hipotálamo-pituitario-adrenal.	471
Eje hipotálamo-pituitario-gonadal y lactotrópico.	472
Consideraciones terapéuticas hormonales.	473

Pituitaria.....	474
Estados hiposecretores.....	476
Apoplejía pituitaria.....	476
Síndrome de Sheehan.....	477
Silla turca vacía.....	478
Causas genéticas.....	479
Otras causas.....	480
Estados hipersecretores.....	480
Lesiones tumorales.....	480
Adenomas.....	480
Carcinomas.....	484
Insuficiencia pituitaria después de cirugía y radioterapia.....	485
Enfermedades de las glándulas endócrinas periféricas.....	485
Tiroides.....	485
Hipotiroidismo.....	488
Congénito.....	488
Hipotiroidismo adquirido primario.....	489
Deficiencia de ingesta de yodo.....	490
Tiroiditis autoinmune.....	491
Tiroiditis posparto.....	492
Tiroiditis subaguda.....	492
Tiroiditis linfocítica subaguda.....	493
Tiroiditis supurada.....	493
Tiroiditis inducida por radiaciones.....	494
Tiroiditis fibrosa.....	494
Hipotiroidismo por medicamentos.....	494
Hipotiroidismo por consumo.....	496
Hipertiroidismo y tirotoxicosis.....	496
Tormenta tiroidea.....	498
Enfermedad de Graves Basedow.....	499
Bocio toxico multinodular.....	501
Adenoma tóxico.....	502
Hipertiroidismo por yodo.....	503
Tirotoxicosis preoperatoria.....	504
Enfermedad tiroidea subclínica.....	505
Nódulos tiroideos y cáncer.....	506
Nódulos.....	506
Cáncer.....	509
Paratiroides.....	513
Hiperparatiroidismo. (HP).....	515
Hiperparatiroidismo primario.....	515
Hiperparatiroidismo asintomático.....	516
Variedad sintomática.....	517
Tratamiento.....	518
Hiperparatiroidismo secundario.....	519

Hiperparatiroidismo terciario.....	520
Carcinoma paratiroideo.....	520
Hipoparatiroidismo.	521
Las glándulas adrenales	522
Aldosterona (Electrocortina).....	523
Cortisol (hidrocortisona).....	524
Acciones de los glucocorticoides.....	524
Andrógenos.	526
Hiposecreción de la corteza. (Hipoadrenalismo).....	527
Enfermedad de Addison (1793-1860).....	528
Hipersecreción de la corteza. (Hiperadrenalismo).....	532
Hiperaldosteronismo.	532
Hiperaldosteronismo primario.	532
Hipercortisolismo.....	534
Adenomas.	536
Carcinoma adrenocortical.	536
Hiperplasia macronodular bilateral.....	536
Enfermedad nodular primaria pigmentada.	537
Hipoandrogenismo.	537
Hipoplasia adrenal congénita asociada a cromosoma X.....	537
Hiperandrogenismo.	538
Carcinomas adrenales.	538
Masas adrenales identificadas accidentalmente.....	538
Feocromocitomas. (Gr. phaios = pardo, oscuro + Gr. Cromo = color)	539
Feocromocitoma hereditario.	541
Neoplasias Endócrinas Múltiples. (NEM)	542
NEM 1.....	542
Hiperparatiroidismo primario.	542
Tumores endócrinos pancreáticos.	543
Tumores de la hipófisis anterior.....	543
Otros tumores endócrinos en NEM I.	543
Lesiones cutáneas.....	543
Otros tumores.....	543
NEM 2.....	543
NEM 2A.....	544
NEM 2B.	544
Complejo de Carney	545
Síndromes PoliGlandulares autoinmunes	545
SPGA 1	545
SPGA 2	546
Efectos endócrinos tardíos del manejo de neoplasias malignas.....	546
Eje hipotálamo hipófisis.	546
Tiroides.	547
Falla gonadal primaria.....	547

CAPÍTULO 10

La Piel	563
Consideraciones generales.	563
El color de la piel.	564
Otros tipos celulares.	565
Anexos.	566
Tejido celular subcutáneo.	570
Quemaduras.	570
Respuesta corporal a las quemaduras.	572
Manejo inicial del paciente quemado.	574
Cuidados generales.	576
Cirugía de las quemaduras.	577
Lesiones por frío.	577
Tratamiento de la hipotermia.	579
Lesiones cutáneas ocasionadas por frío.	580
Lesiones por frío y congelación.	580
Aparato folículo-piloso.	583
Hidradenitis supurativa. ¿Acné inverso?	584
Tríada de oclusión folicular.	586
Enfermedad pilonidal.	586
Región sacrococcígea.	586
Región umbilical.	588
Enfermedad pilonidal en las manos.	588
Anormalidades de las uñas.	588
Lesiones pigmentadas.	589
Melanoquia longitudinal (ML).	589
ML por activación de melanocitos.	590
ML por hiperplasia de los melanocitos.	590
Hiperplasia benigna.	590
Hiperplasia maligna.	590
Tumores comunes de la uña.	591
Verrugas.	591
Queratoacantoma digital distal.	591
Onicomatricoma.	592
Fibromas periungüeaes.	592
Fibroqueratoma adquirido.	592
Exostosis y osteocondroma.	593
Granuloma piógeno.	593
Glomus.	593
Tumor de células gigantes.	594
Enfermedad de Bowen (1857-1941).	594
Paroniquia.	595
Onicocriptosis.	596

Glándulas sudoríparas ecrinas.....	596
Ampollas del coma.	596
Calcificaciones cutáneas.	596
Tumores.....	597
Neoplasias de la piel.	597
Lesiones epiteliales.	597
Quiste sebáceo.	597
Papilomatosis.	598
Verrugas.	598
Verrugas comunes.	598
Verrugas plantares.....	599
Verrugas planas.....	599
Epidermodisplasia verruciforme.....	599
Tratamiento.	600
Enfermedad genital.	600
Condilomas.	601
Papulosis bowenoide.....	602
Displasia cervical subclínica.....	602
Lesiones premalignas y malignas del ano, pene, vulva y vagina.....	604
Lesiones de la boca y vías aéreas altas.	605
Cicatrices hipertróficas y queloides.....	606
Queratoacantoma.	606
Lipomas.....	608
Quistes dermoides.....	608
Lesiones hiper cromáticas melanocíticas.....	608
Nevos congénitos.	610
Nevo de Spitz.	611
Nevos azules.....	611
Nevos y embarazo.	611
Nevos eruptivos.....	612
Lentiginosis en síndromes hereditarios.....	612
Nevos displásicos.	612
Tatuajes.	613
Síndrome de Proteo.....	613
Queratosis actínica.	614
Dermatosis paraneoplásicas.	614
Cáncer de la piel.....	615
Neoplasias cutáneas no melanocíticas.	616
Carcinoma basocelular.	616
Carcinoma de células escamosas.	617
Carcinoma de células de Merkel.....	619
Linfoma cutáneo de células T.....	619
Melanoma maligno.	620
Cáncer cutáneo primario postrasplante.....	623
Carcinoma cutáneo metastático.	625

CAPÍTULO 11

Los Huesos Y Las Articulaciones.....	635
Los huesos.....	636
Consideraciones generales.....	636
Formación.....	636
Anatomía vascular.....	639
Metabolismo.....	640
Masa ósea.....	641
Enfermedades óseas del desarrollo.....	642
Displasias.....	642
Osteodisplasias.....	643
Huesos frágiles.....	643
Condrodisplasias.....	644
Consideraciones generales.....	644
Exostosis múltiples.....	646
Osteopetrosis.....	646
Acondroplasia.....	647
Enfermedades generales del hueso.....	648
Osteítis deformante.....	648
Osteoporosis.....	649
Triada de la mujer atleta.....	653
Raquitismo y Osteomalacia.....	653
Vitamina D.....	653
Raquitismo.....	654
Osteomalacia.....	656
Escorbuto.....	658
Escorbuto.....	659
Hueso y enfermedades endócrinas.....	660
Metabolismo del calcio.....	660
Glándula tiroides.....	666
Alteraciones óseas durante el embarazo y lactación.....	667
Osteoporosis.....	669
Terapéutica obstétrica.....	669
Insuficiencia de Vit D.....	670
Hipercalcemia por malignidad.....	670
Hipófisis.....	670
Infecciones de los huesos.....	671
Patogénesis.....	673
Diagnóstico.....	674
Tratamiento.....	677
Osteomielitis por treponemas.....	678
Osteomielitis por micobacterias.....	678
Osteomielitis por hongos.....	680

Rupturas de los huesos.....	681
Cicatrización ósea.....	682
Fracturas en los niños.....	685
Fracturas de estrés.....	686
Fracturas patológicas.....	688
Fracturas Expuestas.....	688
Principios del manejo de las fracturas.....	689
Embolismo.....	692
Fracturas de la columna vertebral.....	694
Fracturas de la pelvis.....	696
Fracturas femorales.....	698
Osteo-necrosis.....	699
Tumores de los huesos.....	700
Tumores benignos.....	701
Tumores malignos.....	705
Mieloma múltiple.....	708
Linfoma óseo.....	710
Plasmacitomas.....	710
Metástasis óseas.....	710
Osteomalacia Oncogénica.....	712
Heteroplasia ósea.....	713
Las Articulaciones.....	714
Generalidades.....	714
Defectos del desarrollo.....	716
Inflamación de las articulaciones.....	716
Enfermedades degenerativas.....	720
Enfermedad inflamatoria no infecciosa.....	723
Depósitos intraarticulares de cristales.....	725
Traumatismos articulares.....	727
Tumores.....	728

CAPÍTULO 12

Tumores De Tejidos Blandos.....	746
Lesiones Benignas.....	746
Lesiones intermedias.....	753
Lesiones malignas.....	754
Varietades frecuentes de Sarcomas de Partes blandas.....	760

Dr. Eduardo Vázquez Valdés.

Graduado como Médico, Cirujano y Partero en 1970, de la Escuela de Medicina de la actual Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Realizó estudios de especialidad en el Reino Unido y el Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición “Salvador Zubirán”, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General, otorgado por la División de Estudios Superiores de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ha sido certificado por los Consejos Mexicano de Cirugía General y de Gastroenterología, fungido como presidente de las Sociedades de Cirugía General y Gastroenterología del Estado de Puebla, así como Fellow del Real Colegio de Cirujanos de Edimburgo (Reino Unido) y del Colegio Americano de Cirujanos, representante del Consejo Mexicano de Cirugía General en la entidad poblana, miembro del Colegio y la Sociedad de Cirugía General de Puebla, así como académico de la Academia Mexicana de Cirugía. Además de haber fungido como Profesor de pregrado de la BUAP y de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), ha sido profesor de la División de Post Grado del Área de la Salud (DEPAS) de la BUAP, en el servicio de cirugía general del Hospital Universitario de la propia BUAP, al que también sirvió como Jefe de la División de Investigación y Coordinador General (director) del mismo. También se ha desempeñado como cirujano general en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social “Manuel Ávila Camacho”, Instructor del Curso Avanzado de Apoyo Vital al Paciente Traumatizado (ATLS), Coordinador del Programa Poblano de Trasplantes, y Secretario de Salud del Estado de Puebla. Ha publicado varios artículos en diversas revistas medico quirúrgicas del país y el extranjero y participado como Editor del Manual de Terapéutica Quirúrgica y Procedimientos de Urgencia publicado por el Gobierno del Estado de Puebla (2002). Actualmente se desempeña como cirujano del Programa de Cirugía Extramuros de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

Dr. Jaime Manuel Justo Janeiro.

Graduado en 1980 como Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), realizó estudios de especialidad en Cirugía General en el Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” bajo el auspicio académico de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General. También cursó la Maestría de Ciencias Médicas e Investigación, graduándose con honores obteniendo el grado de Maestro, otorgado por la División de Estudios de Postgrado del área de la Salud de la Facultad de Medicina de la BUAP. Ha sido certificado y re certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General A.C., así como Presidente de las Sociedades de Cirugía y de Cirugía Endoscópica de Puebla y actualmente Presidente del Colegio de Cirugía General del Estado de Puebla, Fellow del Colegio Americano de Cirujanos y del Colegio Internacional de Cirujanos y miembro de los capítulos México de ambos organismos. También se ha distinguido como integrante de las

Asociaciones Mexicana de Cirugía General y Mexicana de Cirugía Endoscópica, habiendo participado como Consejero por el estado de Puebla del Consejo Mexicano de Cirugía General, A.C., y examinador del mismo organismo. Se ha desempeñado como Cirujano general en los Hospitales de Especialidades del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla (ISSSTEP), y del Hospital Universitario de Puebla (HUP). Ha sido Coordinador del Registro Estatal de Trasplantes y publicado varios artículos de su especialidad en diversas revistas médico-quirúrgicas en el país y el extranjero, así como algunos capítulos en libros, además de haber participado como coeditor del Manual de Terapéutica Quirúrgica y Procedimientos de Urgencias editado por el Gobierno del Estado de Puebla (2002) y del libro de Autoevaluación y Repaso, editado por el Consejo Mexicano de Cirugía General, A.C. (2009).

Actualmente, el Dr. Justo Janeiro, se desempeña en la Facultad de Medicina de la BUAP donde funge como profesor Titular de pregrado en Cirugía, de la que también forma parte del Padrón de investigadores (2008-2012); además es Maestro del Postgrado en Cirugía General de la DEPAS en el Hospital General “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” de los Servicios de Salud del Estado de Puebla, en donde también es el responsable del programa de trasplantes, campo en el que ha sido un pionero en su estado de residencia.

Dr. Jesús Lorenzo Aarún Ramé.

Graduado como Médico Cirujano y Partero de la Escuela de Medicina de la BUAP en 1971, realizó estudios de especialidad en el Hospital General de México, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Ha sido certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General, Jefe de Enseñanza del Hospital de Ferrocarriles del Estado de Puebla, y se ha desempeñado como Cirujano General del propio Hospital de Ferrocarriles y del Instituto Mexicano del Seguro Social, al que también sirvió como Jefe de Departamento Clínico de Cirugía General, y Subdirector Médico, así como Cirujano y Jefe de quirófanos de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho del Estado de Puebla. Asimismo fue director del Hospital de Especialidades del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla y posteriormente Subdirector General Médico de la misma Institución, y Secretario de Salud de la entidad poblana. Ha pertenecido a los Colegios Internacional de Cirujanos, de Cirugía Endoscópica de Puebla y al de Cirugía General de Puebla, así como a la Asociación Mexicana de Cirugía General, y como académico a la Academia Nacional Mexicana de Bioética. Además de haber sido Presidente de las Sociedades de Cirugía y de Cirugía Endoscópica de Puebla, ha publicado artículos en revistas de diversas especialidades quirúrgicas y autor o coautor de varios capítulos en libros de texto de su especialidad y relacionados con la salud pública.

Actualmente se desempeña como asesor del Colegio de Cirugía General de Puebla A.C.

Dra. María del Carmen Barradas Guevara.

Graduada en 1980 como Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), realizó sus estudios de especialidad en Cirugía General, en el Hospital Universitario de la propia BUAP, en donde obtuvo el grado de especialista en la materia. Ha sido certificada y re-certificada por el Consejo Mexicano de Cirugía General, con el que también ha colaborado como examinadora y Consejera estatal, habiendo fungido como integrante de la mesa directiva en varias ocasiones. Se ha desempeñado como cirujana del grupo de trasplantes de los Servicios de Salud del Estado de Puebla, Jefa de Cirugía General del Hospital de la Cruz Roja, Delegación Puebla, y como Profesora de Ética en el Instituto Profesional de Terapias y Humanidades A.C. Ha pertenecido a la Sociedad de Cirugía de Puebla, a los Colegios Americano de Cirujanos (y a su Capítulo México), al de Cirugía General del Estado de Puebla, así como a la Asociación Mexicana de Cirugía General; también es miembro asociado del Capítulo Oriente de la Academia Mexicana de Cirugía. Ha publicado varios artículos en revistas nacionales e internacionales, así como algunos capítulos en libros relacionados con su especialidad. Actualmente participa en la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Cirugía General como Coordinadora del Comité de Mujeres Cirujanas, además de ser exPresidenta del Colegio de Cirugía General de Puebla, y Coordinadora del Programa de Cirugía Extramuros de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

M.C. Giovanni Ernesto Porras Ramírez.

Graduado como Médico Cirujano y Partero en 1963 de la Universidad Autónoma de Puebla, realizó estudios de postgrado en Cirugía General en el Hospital General de México, Hospital Juárez y Hospital Rubén Leñero de la ciudad de México, terminando su adiestramiento en el Hospital General de Puebla como Alumno Tutelar del Dr. Eduardo Vázquez Navarro. Posteriormente efectuó la residencia de Pediatría y Cirugía Pediátrica en el Hospital Infantil de México, donde fungió su último año como Jefe de Residentes Quirúrgicos, obteniendo posteriormente el grado de Especialista en Cirugía Pediátrica, otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Es miembro Decano de la Sociedad-Colegio Mexicano de Cirugía Pediátrica de la cual fue Presidente (1987-1989). Está certificado y re certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía Pediátrica, del cual también fue Presidente (1992-1994). Es miembro del Colegio de Cirugía de Puebla, habiendo sido Presidente del mismo (1982-1983). Es Jefe de Cirugía del Hospital la Paz de Puebla, Cirujano Consultante del Hospital Militar Regional (Puebla), y Cirujano Fundador del Grupo de Estudios de Defectos al Nacimiento (GEN). Asimismo se ha distinguido como Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina, Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Miembro Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía, donde forma parte del Comité de Trauma de misma y del Comité de Trauma Capítulo México del Colegio Americano de Cirujanos del que fue Presidente (1993-1995). Finalmente, es Miembro Honorario del Colegio

Nacional de Médicos Militares y de varias sociedades de Cirugía Pediátrica en el extranjero, sobresaliendo la Pacific Association of Pediatric Surgeons, de la cual fue su Presidente (1994-1995). Fungió como Jefe del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Américas Puebla (2008-2010). Ha escrito varios capítulos en libros de texto relacionados con su especialidad, y publicado artículos en revistas mexicanas e internacionales. También ha enriquecido con su autoría la información relacionada con la organización y operación de sistemas de protección civil, y ha producido algunos textos de cultura general. Sus actividades de apoyo decidido a la Secretaría de Salud de su Estado natal, desarrollando planes y esquemas para el manejo de contingencias y catástrofes ambientales, ha permitido que actualmente prevalezca en la entidad, una clara conciencia de las responsabilidades colectivas.

Dr. Eduardo Prado Orozco.

Graduado como Médico Cirujano de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara en 1990, realizó sus estudios de postgrado en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Efectuó entre 1995 y 1999, la subespecialización en Endoscopia Gastrointestinal en Hospital Gea González de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en el D. F. (México), y en la Universidad de Alabama (USA). En la capital poblana, ha sido, Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de la SSA, profesor titular de varios grupos piloto de las Facultades de Medicina de la BUAP y la UPAEP, en las cuales ha impartido las cátedras de gastroenterología, nosología y clínica quirúrgica, patología y terapéutica quirúrgica, y clínica integral. Se ha distinguido como maestro del curso de Especialización en Cirugía General de la DEPAS de la BUAP. Ha pertenecido a varias Sociedades médicas en el Estado de Puebla, entre las que se incluyen las Sociedades de Cirugía General y la de Gastroenterología, así como el Colegio de Cirujanos generales, el capítulo Oriente de la Academia Mexicana de Cirugía (miembro asociado), además de haber sido representante estatal del Consejo Mexicano de Cirugía General, y miembro activo de la Asociación Mexicana de Cirugía General y de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Ha publicado algunos artículos en revistas nacionales y del extranjero y participado con varios capítulos en libros médicos, ya sea como invitado o fungiendo como Editor Jefe. Ha dirigido y asesorando para la realización de sus tesis, a muchos estudiantes de pre y postgrado. Actualmente se desempeña como médico adscrito al Servicio de Cirugía General del Hospital “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” de la capital poblana y como Jefe de Endoscopia del mismo nosocomio.

Dr. Roberto Ruíz Arenas.

Graduado Como Médico Cirujano y Partero de la Escuela de Medicina de la BUAP en 1977. Realizó estudios de posgrado en Patología Clínica en los Laboratorios Clínicos de Puebla, en donde también fungió como Coordinador de Enseñanza. Ha sido Profesor de Patología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), Jefe de División de Laboratorios y Banco de Sangre del Hospital Universitario de la BUAP, y Coordinador del examen de certificación para médicos especialistas del Consejo Mexicano de Patología Clínica A.C. Además de haber sido certificado y re certificado por el propio Consejo Mexicano de Patología Clínica A. C., es miembro fundador del Colegio Poblano de Patología Clínica A. C., del que también fue presidente, al igual que lo fue de la Federación Mexicana de Patología Clínica A. C. También ha sido miembro de la American Society for Microbiology y Director adjunto de la World American Society for Microbiology and Laboratory Medicine. Es coautor de las memorias del XVII World Congress of Pathology and Clinical Pathology. Monduzzi Editore, Bologna, Italia. 1994, habiendo además publicado varios artículos de su especialidad en revistas nacionales y del extranjero. Es socio fundador y Director Médico en la ciudad de Puebla los Laboratorios Bioanálisis-Exakta.

PREFACIO

*“Los enamorados de la práctica sin Ciencia son iguales
Al navegante que embarca en un barco sin brújula o compás:
Nunca sabrá con certeza a donde está yendo”*

Leonardo Da Vinci (1452-1519)

En 1969, el Dr. Eduardo Vázquez Navarro (1917-1973) escribió . . . *“Con nuestro afán de justificar nuestra vida en la Medicina, se escriben las presentes líneas que al aparecer a la luz representan un ensayo, el cual ojalá tenga la significación del compás y la brújula para navegar en las procelosas aguas de esa magnífica disciplina Médica: La cirugía”*.

Cuarenta años después, el dicho y deseo del Dr. Vázquez Navarro siguen siendo vigentes. La práctica de la Cirugía General demanda su ejercicio con certeza, decisión y con el respaldo de la medicina basada en evidencias, que justifica por un lado su realización, y por otro el manejo adecuado seleccionado a partir de la información disponible sobre las alternativas de maniobra y pronóstico, no sólo hacia el paciente sino también para su entorno.

El ejercicio de cualquier actividad orientada al manejo de los pacientes, independientemente de que esto se haga en los consultorios de primer contacto, en las salas de urgencias de los Hospitales, o en las unidades de Manejos Intensivos, obliga a los profesionales de la salud a revisar permanentemente sus diagnósticos, mediante un ejercicio mental ordenado y lógico, apoyado en conocimientos de embriología y anatomía, además de la historia clínica que resalte adecuadamente los antecedentes familiares, así como los de residencia ocasional o prolongada del enfermo, de su posible exposición ambiental o laboral a tóxicos conocidos o dietas regionales, así como por los datos de la evolución precisa del cuadro clínico entre otros. No hay que olvidar que lo “raro” sí existe, y que si no es muy frecuente, probablemente lo sea más porque se ignora su existencia o porque simplemente no se busca, que porque realmente sean enfermedades excepcionales. La certeza diagnóstica, lógicamente se apoya en algunos de los recursos tecnológicos de laboratorio e imagen de los que se dispone hoy en día, cuyo uso tiene que ser seleccionado de acuerdo a la información que puedan proporcionar, tratando de evitar al máximo, el empleo de los mismos el dispendio. Por último, la omisión es injustificada al no recurrir rutinariamente a elementos como la tinción de Gram, el cultivo, el estudio citológico, el análisis anatómo-patológico de las piezas y desde luego, en su caso la autopsia, para confirmar sospechas diagnósticas, o bien desecharlas, debiéndose evitar al máximo los tratamientos empíricos.

Lo anterior demanda sin duda, la conformación de un equipo en el que como en un rompecabezas, la pieza más importante para armarlo será precisamente la última ya es evidente que en la práctica quirúrgica de calidad, ésta simplemente no puede omitirse. Lógicamente, ello obliga a la interrelación entre médicos generales, cirujanos, internistas, anatomopatólogos, especialistas en imagenología, patólogos clínicos, sanitaristas, y personal de atención primaria a la salud.

Se insiste en el que se recurra a practicar y a analizar los hallazgos de la autopsia, ya que sigue y seguirá siendo esencial, para conocer la prevalencia de ciertas patologías “silenciosas”, identificar otras asociadas que podrían haber pasado desapercibidas, y desde luego esclarecer en su caso la causa del fallecimiento. No existe otro recurso mejor, por avanzado que sea, para poder encontrar datos específicos con qué incrementar la calidad de la práctica de la Medicina, y obviamente de la Cirugía.

Esta obra, tan sólo pretende ofertar a los lectores *brújula y compás* que permitan hacer un ejercicio ordenado de diagnóstico, apoyado desde luego sobre las bases anatómo-patológicas de la enfermedad quirúrgica y evidentemente, de acuerdo a sus conclusiones, poder ofertar, no sólo una intervención, sino el manejo médico integral del paciente, de la familia y en su caso del entorno social en que éste se desenvuelve.

El texto, se ha denominado “Bases Anatómo-Patológicas de la Enfermedad Quirúrgica”, debido a que pretende ser una fuente seria de información sobre los porqués de las enfermedades que en su momento requerirán de la participación del cirujano, esbozando al equipo, el camino a seguir para confirmar el diagnóstico, le aclararán lo que debe esperar de la evolución y de ser necesario, le orientarán hacia búsqueda de casos similares entre su grupo social, cuya detección oportuna podría permitir atención temprana para aquellos que aún están asintomáticos, o recomendar de ser necesario, las medidas de salud pública indispensables. En resumen, se trata de una recopilación que ambiciona ser una fuente confiable de información, con la que los autores y coautores, pretenden presentar la información disponible, aportando su experiencia en un formato de fácil lectura que puede ser empleado, ya sea como un apoyo orientador hacia una búsqueda más profunda o en su caso, un recurso para resolver rápidamente alguna duda o incluso, preparar la discusión de casos clínico-quirúrgicos, redactar una nota de revisión explícita en el expediente del paciente, o prepararse para exámenes de certificación o selección.

RECONOCIMIENTOS

Esta obra, representa el esfuerzo acumulado de todos aquellos que nos han rodeado desde siempre y nos han legado el recuerdo de sus personalidades, afectos, valores y conocimientos. Nunca hubiésemos podido llegar a culminar la redacción de este documento, sin el apoyo de nuestras familias y claro, de todos aquellos que han contribuido directa o indirectamente a nuestro desarrollo profesional y formación médico-quirúrgica.

Portada: Se muestra la imagen tomográfica de una masa suprarrenal derecha, a la derecha se muestra la pieza extirpada y abajo a la izquierda la misma pieza cortada, la microfotografía del recuadro muestra la pieza con la tinción de Masson y el fondo de la imagen de portada la tinción de hematoxilina eosina del mismo tumor. Diagnóstico: carcinoma de la corteza suprarrenal derecha. Fotografías microscópicas cortesía de la Dra. Sara Inés Toxqui Montiel. Diseño de portada Arq. María Justo Bustamante.

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Sra. Mercedes Torres Casillas por su gran apoyo en la elaboración del manuscrito.

CAPÍTULO 1

MECANISMO DE CURACIÓN DE LOS TEJIDOS LESIONADOS.

RESPUESTA A LA AGRESION.

*“La mayoría de la gente, va a través de su
Vida con el temor de sufrir una experiencia
Traumática”*

La “vida” está sujeta a continua agresión; el medio ambiente es hostil y la propia cadena alimenticia implica una acción violenta para que otro sujeto pueda subsistir; sin embargo existe la permanente necesidad de sobrevivir y entre más desarrollado es un organismo, más complejos son los mecanismos con los que cuenta para detectar el peligro, enfrentarlo, defenderse o huir.

A veces su todo físico no resulta lastimado, pero entre más evolucionado se es, más desarrollada se tiene la mente y es más perdurable la memoria, por ello es capaz de tener una respuesta psicológica a la agresión que puede no eliminarse totalmente es decir no olvidarse, y dejar secuelas que llegan a no superarse lo que hace que el paciente quede con un *miedo* permanente, o bien como sucede en la mayoría de los casos, que el recuerdo le permita adoptar las medidas pertinentes para que ni él ni quienes estén a su alrededor, y que basados en la *experiencia* eviten situaciones semejantes. En algunas ocasiones no se superan y entonces perduran daños mentales tan severos, que pueden desencadenar estados patológicos como las fobias, que impiden una buena vida de relación.

Cuando alguien resulta “herido” en su integridad corporal, de inmediato se pone en marcha un mecanismo extraordinario de la coagulación, que tiene como objetivo, detener la pérdida de sangre recurriendo a la vasoconstricción, conservar el volumen circulante mediante la oliguria y redistribución de flujo sanguíneo, así como la reposición de la masa eritrocítica por aumento de la actividad de la médula ósea, y desde luego el proceso de “cicatrización” para lograr la restitución de la integridad física y funcional. En español el término cicatrización implica la formación de una cicatriz, pero también nos permite considerarlo, sobre todo en nuestro medio, como “curación (L. *curatio* = cuidar) de la herida” o reparación tisular, lo que tiene como objetivo, la restauración de la integridad del tejido lesionado.

En conclusión, todos los organismos vivos responden ante una agresión, de ser posible, huyendo o evitando zonas de peligro. Pero cuando ésta se produce, pone en marcha un mecanismo para reparar la integridad corporal y/o tisular y en sentido mucho más amplio y en relación al hombre, la recuperación de la integridad física y mental.

Cicatrización.

Se trata de un mecanismo complejo dinámico y de fases que aunque superpuestas, siguen un patrón bien definido y siempre ha despertado el interés de los cirujanos.

La lesión desencadena una fase inicial de **inflamación aguda** seguida de un proceso de **reparación** y finalmente una larga etapa de **remodelación** que tarda meses o años y que culmina con la cicatriz definitiva, pero que quizá nunca termine, ya que siempre se demuestra actividad en la zona afectada.

Implica la participación de células epiteliales, dérmicas, endoteliales; plaquetas, proteínas plasmáticas y múltiples sustancias químicas, particularmente los llamados “factores de crecimiento” que atraen células hacia la herida, estimulan su proliferación, promueven la angiogénesis y regulan la síntesis y degradación de la colágena.

Inflamación aguda.

Sin importar el sitio en donde se produzca la lesión, a menos que sea un tejido no vascularizado como el corneal o el cartilaginoso, de inmediato al perderse la integridad tisular (accidental o planeada) las arteriolas, capilares y vénulas, presentan espasmo transitorio de naturaleza refleja, seguido de vasodilatación ocasionada por sustancias denominadas actualmente como “*aminas vasoactivas*” siendo las más conocidas la histamina y la serotonina, así como las proteínas de los sistemas del complemento y de la cascada de la coagulación, provenientes de las células dañadas y de las plaquetas algunas de las cuales se quedan en el interior del coágulo en donde liberan muchas de las sustancias químicas mencionadas, y otras que se agolpan en los bordes mutilados de los propios vasos. Obviamente para que esto suceda, se requiere de la adecuada irrigación de la zona, la que de verse afectada compromete la calidad de la restauración.

A simple vista, no es posible apreciar los cambios que se están llevando a cabo inicialmente, sin embargo fracciones de segundos después de la agresión, con el microscopio y con el análisis bioquímico de la zona se puede constatar que muchas cosas están pasando, entre otras el acúmulo de enzimas como la esterasa, adenosintrifosfatasa, aminopeptidasas y fosfatasas en ese orden de aparición, lo que es tan constante que incluso, su cuantificación desde el punto de vista forense permite conocer casi con certeza el tiempo transcurrido desde que se produjo la lesión o si esta se produjo después del fallecimiento.

A continuación cede el vasoespasmo, la histamina actúa sobre los pequeños vasos, estos se dilatan y se vuelven permeables (principalmente las vénulas) permitiendo el escape de plasma rico en proteínas a través de la exudación y el paso por diapédesis de leucocitos, que inicialmente son neutrófilos seguidos

24 horas después por los monocitos, los que tienen como función primordial la *fagocitosis* de microorganismos, cuerpos extraños y células o tejido muerto. Saben con certeza hacia donde dirigirse porque “olfatean” a los agentes quimiotáxicos que se concentran en el sitio de la lesión.

Si la solución de continuidad es lineal y de bordes nítidos, esta respuesta es moderada, pero si se trata de lesiones contusas, abrasiones extensas o existe contaminación masiva, es mucho más intensa.

En resumen, rubor, tumor, calor, dolor y disminución o pérdida de la función son sinónimos de una respuesta deseada y protectora después de una agresión: la inflamación aguda.

Reparación.

En esta, lo característico es la proliferación de tejido nuevo.

El *fibroblasto* y las *células endoteliales vasculares* son los actores principales en este proceso que tiene como objetivo final el restituir la integridad tisular y función, aunque en la mayoría de las ocasiones queda la cicatriz, como evidencia de la herida en el sitio de la lesión.

La aparición de estos actores, se detecta a más tardar 24 horas después de la lesión, y a ellas se debe la presencia de “*tejido de granulación*” y al mio-fibroblasto particularmente, la “contracción” de las heridas que tienden a hacerse más pequeñas sobre todo en áreas donde la piel o los tejidos se desplazan como la piel del antebrazo o el cuello.

Evidentemente la zona en reparación requiere de gran aporte sanguíneo, para ello se inicia la “*angiogénesis*” o neo formación de capilares provenientes de cordones de células endoteliales que se “ahuecan”, convirtiéndose en capilares jóvenes con paredes permeables a proteínas y glóbulos rojos lo que explica el edema local en los primeros días de la reparación.

Ambos, los vasos de neo formación y los fibroblastos secretando **colágena** y mucopolisacáridos, se sumergen en el coágulo y las profundidades de la herida acompañados de los fagocitos.

Inicialmente la colágena, que es la proteína más encontrada en los animales y abundante en **prolina e hidroxiprolina**, aparece de inicio en una forma juvenil, como una malla de fibras colocadas sin un patrón definido y con poca resistencia, que en cuanto se organiza con la intervención de la tropocolágena, forma “cuerdas” de gran fortaleza mecánica siguiendo las líneas de tensión, a la que la piel está sometida y que es paralela a los pliegues cutáneos, por ello, siempre hay que tratar de evitar incisiones sobre los pliegues de las superficies extensoras de las extremidades y **nunca** hacerlo longitudinalmente en las flexoras, ya que en el primer caso resultarán cicatrices gruesas y en el segundo se formará una “*cuerda de arco*” que será lesionada cada vez que la articulación se extienda.

En el caso de la piel, a poca distancia de ambos márgenes de una herida, la capa basal de la epidermis presenta incremento en la mitosis. En los bordes de la misma, las células epidérmicas se reproducen exageradamente dirigiéndose como una capa delgada, hacia la profundidad de la lesión apoyándose en la superficie del tejido de granulación y el coágulo. En cuanto se encuentran entre si, ambas

capas se detienen misteriosamente por un fenómeno denominando “*inhibición por contacto*”, quedando sellada la herida a partir de ese momento, siempre y cuando no haya secreciones. Es conveniente recordar que nunca hay crecimiento epitelial del centro de la herida hacia la periferia, a menos que se coloquen injertos.

Remodelación.

A pesar de que los bordes de la herida se encuentren ya afrontados, el epitelio *no volverá a tener* las mismas características que el original, destacándose la menor cantidad de queratina y la ausencia de anexos cutáneos. Los fibroblastos dejan su lugar a los “fibrocitos” y los capilares involucionan, lo que explica porque la cicatriz generalmente tiene poca circulación.

La colágena sigue produciéndose por varias semanas, pero también hay desaparición de la misma, estableciéndose una “síntesis-degradación” casi permanente; la cicatriz tiene su propia actividad independiente a los tejidos que une y esta es permanente, ya que incluso cambios en el estado nutricional del individuo le afectan tal y como se aprecia en casos de refracturas óseas o rupturas de cicatrices cutáneas que se presentan en pacientes con estados carenciales severos varios años después de la reparación, como suceden en el escorbuto.

En la práctica, los tejidos *nunca* recuperan su fuerza inicial, si acaso, como por ejemplo, la piel sólo reestablece el 70% de su resistencia original, tal y como los pueden atestiguar los boxeadores. Por otro lado, hemos podido experimentar que una anastomosis que funcionó a la perfección por muchos años, súbitamente empieza a manifestar datos de *estenosis* como lo podemos corroborar todos los que hemos reparado una uretra o un colédoco, y que debe entenderse como una falla de la degradación de la colágena al ser superada por la síntesis.

Tejidos como el hígado o el epitelio intestinal, pueden regenerarse totalmente, pero por años hemos aceptado que algunos otros no lo hacen por su limitada o nula capacidad de división; por lo que o sustituyen su función mediante la hipertrofia del tejido sano (corazón), o simplemente no lo logran a pesar de existir supuesta continuidad tisular como sucede en el daño neurológico.

El camino que se empieza a insinuar, al conocer más de las llamadas *células germinales primitivas* o células madres de la médula ósea, abre un horizonte promisorio que seguramente influirá sobre la capacidad de los cirujanos para entender más y lograr mejores resultados en la reparación de las heridas que hace o que pretende reparar; es probable que muchos de los que hasta ahora han sido sueños, se conviertan en metas alcanzables en poco tiempo.

Proceso de reparación tisular.

Aunque el proceso de cicatrización busca un resultado local, debe considerarse también dentro de un todo que es el individuo afectado, de tal manera que los resultados dependen de condiciones locales y factores sistémicos.

Condiciones locales.

El *sitio* en donde se localiza una herida es importantísimo. Las situadas en el cuero cabelludo, en la cara, en la boca o el cuello sanan rápidamente debido a la

gran vascularidad de la zona, sin embargo las fracturas del tercio distal de la tibia o las heridas de la piel del tronco, lo hacen más lentamente porque existe menor irrigación; en casos con alteración por enfermedades sistémicas como la diabetes, las heridas del pie son muy peligrosas y lo mismo sucede en zonas con afectación local difusa como sitios de quemaduras previas o de zonas irradiadas de la piel.

En todos los ejemplos previos, el común denominador es la **vascularidad** disminuida y en consecuencia pobre irrigación de los bordes y el lecho.

El *agente* que les produce influye mucho, heridas contusas con tejido seriamente devascularizado o necrosado solo empiezan a sanar cuando este es removido, de igual manera sucede en casos de contaminación bacteriana severa o quemaduras. Los cuerpos extraños (ropa, tierra, astillas, fragmentos óseos sin periostio, etc..) son enemigos acérrimos del cirujano quien debe dedicar su esfuerzo a la **debridación** y limpieza adecuada de las heridas, incluso repitiendo el procedimiento tantas veces como sea necesario, pero siendo cuidadoso de no remover tejido bien vascularizado, ni aplicar sustancias irritantes buscando disminuir la carga bacteriana local, como son los antisépticos.

La *contaminación* siempre se refiere a la presencia de bacterias u otros microorganismos; este es el enemigo a vencer realmente, ya que incluso aquellas heridas cuyos bordes se separan pueden sanar rápidamente en la media en que no se vean afectadas por infección; por ello incluso los términos de herida limpia, limpia—contaminada, contaminada y sucia, se consideran como pronósticos. Disminuir la presencia bacteriana evitando o disminuyendo la presencia de agentes infecciosos o combatiendo con medidas sistémicas su impacto como es el uso de antibióticos y apoyo nutricional, son actividades universales de todos los cirujanos.

El drenaje *linfático* de la región en donde se localiza la herida también influye, la cicatrización se complica particularmente en sitios en donde se encuentra comprometido como sucede en extremidades con linfedema consecutivo a procedimientos quirúrgicos radicales como la mastectomía por cáncer.

La *exposición* al roce continuo y al aire, retardan importantemente el proceso, basta con el ejemplo de pequeñas excoriaciones o quemaduras de segundo grado que en cuanto se cubren dejan de doler y se epitelizan rápidamente.

El *movimiento* retrasa y en ocasiones impide la curación; al existir tendencia a la separación, se afecta la función del tejido de granulación y se lesiona repetitivamente la malla de colágena joven y podría ser una de las causas de los llamados “*queloides*” (Gr. *kēlis* = defecto, mancha)

La *intervención del cirujano* también puede ser un factor en si mismo que afecte la evolución de la zona dañada para bien o para mal, exigiéndose de él, para contribuir a que reparación sea exitosa, un manejo cuidadoso y delicado sin manipulación traumatizante que incremente, con el mero uso de su instrumental, la lesión tisular ya existente; no recurrir al vigor exagerado durante el lavado de la zona para evitar el arrastre de las células epiteliales que con gran trabajo se han ido extendido sobre el tejido de granulación. Que sus “curaciones” sean oportunas, evitando el retraso y con ello el acúmulo de tejido necrosado, y evitando recurrir a la aplicación de sustancias de dudoso beneficio local, como lo son algunos antisépticos que incluso pueden ser muy agresivos sobre esa superficie. La selección de las

suturas, debe ser tan importante para el cirujano, como lo son los pigmentos para el pintor, sin olvidar que deben colocarse adecuadamente, sin olvidarse de las tres “nis”: ni muy apretadas, ni muy flojas, ni anclando los bordes a alguna estructura profunda que impida su retracción.

Factores sistémicos.

El mecanismo de reparación *consume energía*, requiere de *material para la reconstrucción* y necesita que la *microcirculación*, es decir desde las arteriolas terminales hasta las vénulas pequeñas, sea adecuada, no sólo en el sitio de la herida sino en las zonas circunvecinas para que también disponga del oxígeno necesario para el adecuado funcionamiento del conglomerado de células que hemos mencionado, que no sólo deben estar presentes sino *funcionar* adecuadamente. Además con la irrigación suficiente, se evita la *atrofia* o alteraciones estructurales de los tejidos lesionados.

Nutrición.

De los comentarios anteriores, se desprende que para asegurar una buena cicatrización se requiere aporte *nutricional* adecuado, no sólo de calorías para que los fibroblastos, células endoteliales y monocitos funcionen adecuadamente, sino de los aminoácidos, precursores proteicos que permitan la síntesis de colágena, por ello en casos de *desnutrición* y de pérdida de proteínas el proceso puede estar seriamente comprometido.

Desgraciadamente hemos aprehendido esta circunstancia de catástrofes sociales, sólo baste con recordar el **hambre** en Holanda durante la Segunda Guerra Mundial, en donde la situación se documentó dolorosamente bien, o la crisis actual de Dafour en el corazón del África.

Hay casos individuales en donde esto se puede presentar, por ejemplo en ancianos viviendo solos, los cuales no comen bien no sólo por falta de recursos sino a menudo por depresión y soledad, sujetos con trastornos en el comer como los que padecen anorexia nerviosa, bulimia, etc., pacientes portadores de enteropatías o simplemente sin aporte nutricional adecuado, como sucede cuando los cirujanos, con gran facilidad, indicamos “nada por vía oral” durante varios días.

La práctica moderna de la cirugía obliga a la evaluación adecuada no sólo del corazón, la presión arterial o los pulmones, sino de *estado nutricional*, y se debe pensar dos veces antes de suspender la alimentación o retardar su reinicio; el advenimiento de nuevas modalidades dietéticas, hace posible disminuir los tiempos de ayuno.

La carencia de Vitamina C en la dieta, no sólo retarda o impide la curación de una herida, sino que pueden abrirse cicatrices antiguas ya que afecta el proceso de maduración de la colágena y en consecuencia es pobre la fuerza de tensión de la herida. Aunque el escorbuto aparentemente desapareció cuando en 1794 Karl Fiedrich Gauss estableció los beneficios del jugo de cítricos para su tratamiento, hoy en día se le encuentra de forma endémica en zonas de tragedias humanas como las crisis en Somalia, Etiopía y Sudán.

Aún en las sociedades desarrolladas se pueden encontrar este tipo de problemas, por ejemplo en víctimas infantiles de maltrato doméstico.

La falta de *micronutrientes* también puede contribuir a reabsorción ósea, alteración en la función de los osteoblastos y fracturas “*patológicas*”.

Edad.

Los ancianos tienen una particular propensión a presentar problemas en la cicatrización de las heridas; por ejemplo la piel a más de muy adelgazada, es flácida y extraordinariamente frágil. A ello se suman problemas de enfermedades sistémicas crónicas degenerativas que afectan la circulación como la diabetes, hipertensión arterial y la osteoporosis entre otros.

Oxigenación.

Los estados anémicos crónicos pueden predisponer a la mala evolución de las heridas, sobre todo los asociados a problemas carenciales. Sin embargo las **transfusiones sanguíneas NUNCA** deben ser administradas para mejorar el proceso. Lógicamente también lo son las lesiones oclusivas que ocasionan hipoperfusión arterial, y los casos de anoxia crónica como sucede con algunas enfermedades pulmonares, en las cuales incluso existe hiperglobulia crónica.

Medicamentos.

Algunos tratamientos para manejo de neoplasias malignas o medicamentos inmunosupresores pueden en teoría afectar el proceso de cicatrización; es conveniente considerar esta circunstancia para extremar las medidas de manejo adecuado de los tejidos e incluso retirar las suturas más tardíamente, pero grandes series sobre todo de pacientes transplantados, no consideran como extraordinario el problema de la reparación tisular.

Conclusión

La cicatrización es un proceso complejo, aún se desconocen todos los mediadores químicos que intervienen, por ejemplo, las **plaquetas** dentro y fuera de la luz vascular *¡nos siguen sorprendiendo!* Se buscan sin cesar recursos que permitan mejorarla pero lo que **nunca** debe olvidarse que nada es mejor que la buena irrigación, la ausencia de cuerpos extraños o infección y el suficiente apoyo nutricional.

También hay que tener presente que nuestro organismo además de reparar el daño agudo que resulta en una cicatriz visible, cuenta con procesos “invisibles” de reparación molecular del ADN dañado o la regeneración de tejidos renales, hepáticos o intestinales que aunque asombrosa, no es tan eficiente como en otros animales, como las estrellas de mar, que pueden regenerar sus brazos rotos.

Algunas cosas se dan por hecho, como lo son el proceso continuo de reposición tisular, como sucede con el reemplazo de las células sanguíneas o el crecimiento del cabello ocasionado por la estructura proteica de nuestros cuerpos y el consumo de energía biosintética. Sin embargo, al igual que en los demás seres vivos, el proceso se agota y a pesar de la gran inversión que se hace en mantenernos “funcionales” es imposible evitar el envejecimiento y su consecuencia natural, la muerte.

REFERENCIAS

1. Looking back on the millennium in medicine. *N Engl J Med* 2000; 342(1):42-49.
2. Graham GG. Starvation in the modern world. *N Engl J Med* 1993; 328(14):1058-1061.
3. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324(7330):160-163.
4. Illingworth Ch, Dick BM. The response to injury. *A textbook of Surgical Pathology* ed. Edinburgh and New York: 1919 p. 1-21.
5. Schwartz RS, Curfman GD. Can the heart repair itself? *N Engl J Med* 2002; 346(1):2-4.
6. Silk DB, Gow NM. Postoperative starvation after gastrointestinal surgery. Early feeding is beneficial. *BMJ* 2001; 323(7316):761-762.
7. Teicher MH. Scars that won't heal: the neurobiology of child abuse. *Sci Am* 2002; 286(3):68-75.
8. Vázquez-Navarro E. Mecanismo de curación de los tejidos lesionados. *Terapéutica Quirúrgica General*. 1era ed. Puebla, México: Francisco Méndez Oteo; 1969 p. 5-48.
9. Willett WC, Stampfer MJ. Clinical practice. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001; 345(25):1819-1824.

CAPÍTULO 2

INFECCIÓN DE LAS HERIDAS.

Dos son los enemigos acérrimos de la práctica quirúrgica: La hemorragia y la infección.

La primera se muestra, no se esconde, requiere de habilidades para manejarlo y es de desenlace rápido.

En cambio, si bien han desaparecido los pabellones hospitalarios malolientes por verdaderas epidemias de casos de gangrena gaseosa, erisipela, fiebre puerperal, etc., entre otras cosas gracias a los trabajos pioneros de Semmelweis y Lister quienes introdujeron el lavado de las manos y el aerosol de ácido carbólico respectivamente, la **infección de las heridas** constituye un problema “endémico” ya que a pesar de los mejores esfuerzos hasta un 10% de las producidas quirúrgicamente llegan a infectarse y en proporción mayor las de origen traumático dependiendo de la naturaleza del agente causal y del tiempo transcurrido desde el momento de la lesión hasta el inicio del manejo adecuado.

Así mismo este problema requiere de gastos exorbitantes difícilmente bien cuantificados en nuestro medio, pero sin duda de proporciones mayores, baste recordar que hasta el 40% de las infecciones nosocomiales se presentan en pacientes quirúrgicos y que ellas son la principal causa de internamientos prolongados y consumo de material de curación y mano de obra especializada verdaderamente impresionantes, no se diga un buen número de reintervenciones con el consiguiente riesgo para un sujeto de por sí en malas condiciones.

En este capítulo, hablaremos de las complicaciones infecciosas de las heridas en general, y se hará énfasis en algunas de particular interés para el cirujano, entendiéndose por infección *“la respuesta local del huésped a la invasión microbiana o la invasión por microbios de tejido necesariamente estéril”*.

Causa de las infecciones de las heridas.

Es evidente que se requiere de la presencia de un agente infeccioso y de la introducción de este más allá de su sitio de residencia habitual debido a la pérdida de continuidad de la piel, las mucosas o las serosas, sin importar el tamaño o la profundidad, ya que puede tratarse de un piquete de aguja, una incisión quirúrgica o un machacamiento por prensa hidráulica, así mismo ser una excoiación, arrancamiento severo, amputación traumática o herida penetrante que interesa las profundidades de una víscera maciza o del retroperitoneo.

Con ello queda claro que la contaminación de la herida puede ser menor o muy importante y que el daño tisular podría pasar desapercibido o manifestarse dramáticamente.

Esto hace evidente que son múltiples los factores que intervienen, amén de la intervención del cirujano quien intenta modificar el resultado ya sea con medidas profilácticas o con tratamientos adecuados.

La “*virulencia*” entendida como la “capacidad de un agente infeccioso de producir efectos patológicos”, es determinante para la evolución de ahí por qué importa conocer la flora habitual de las estructuras que se invaden; y el “*grado de contaminación*” (carga bacteriana o inóculo) que indiscutiblemente mucho tiene que ver.

A estos dos elementos, se suma otro más: existen situaciones desagradables en los cuales “*siembras*” mínimas ocasionan desastres y en otros en los que se presagia evolución tórpida, los resultados son buenos. Obviamente esta respuesta es individual y depende directamente de las capacidades locales y sistémicas del paciente para resistir y/o controlar la infección, en pocas palabras la infección ocurre cuando la bacteria “adecuada” con la virulencia genética también “adecuada” se topa con el paciente desgraciadamente “adecuado”. Por tanto infección es igual a Virulencia por el Inóculo sobre las Resistencias del Huésped

Por lo señalado anteriormente resulta imposible hacer una clasificación precisa de las heridas lo que traería ventajas evidentes, ya que por un lado podría “estandarizar” cierto tipo de manejo y por otro a establecer pronósticos adecuados. Con ello en mente, la clasificación que a continuación se señala ha estado en uso mucho tiempo, es sencilla y útil sin olvidar que no es absolutamente precisa.

Clasificación de las heridas.

a. Limpias.

Se planean, ejecutan y manejan en sitios adecuados. **NO** “atravesan” el tubo digestivo, al aparato genitourinario ni el árbol traqueobronquial. Cuando una de ellas se infecta, se debe pensar que algo mal se realizó en el quirófano y la mayoría de las veces el agente causal es estafilococo áureo y epidermidis.

b. Limpias-contaminadas.

Se planean, ejecutan y manejan en sitios adecuados, se puede disminuir la flora bacteriana de los aparatos y sistemas mencionados anteriormente, pero sin embargo se “invaden” aceptando que no están estériles. Aunque en situaciones normales deberían serlo, p.e. vías biliares o vías urinarias.

Incluimos también a las que llegan bacterias accidentalmente (i.e. gotas de sudor del cirujano, de la piel o faringe de un ayudante portador asintomático o de las patas de una mosca ya que ninguno de ellos puede ser esterilizado).

c. Heridas “contaminadas”.

Se planean, ejecutan y manejan en sitios adecuados, pero por accidente se contamina con contenido intestinal, bilis, secreciones bronquiales, así como otras.; las bacterias que predominan son Gram-negativas

d. Herida “sucia”

Puede o no ser planeada; en casos de trauma se “**ensucia**” con tierra, cuerpos extraños fragmentos de ropa; en el quirófano sucede cuando por accidente se abre el colon no preparado, un absceso hepático o apendicular, empiema, o en las raras situaciones en las que el instrumental o las suturas no se encuentran adecuadamente esterilizadas.

e. Heridas “peligrosas”.

Son algunas de las anteriores en prematuros, ancianas y/o debilitadas, con enfermedades sistémicas asociadas, inmunodeprimidos ya sea por manejo médico o por padecimientos que cursan con disminución de las defensas como el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Factores que afectan la curación de las heridas quirúrgicas.

Actividad del cirujano.

a. Presencia de suturas.

Hasta el momento no se conoce la sutura ideal, sabemos con certeza que la *permanencia* de ellas en más o menos tiempo da problemas a pesar de que algún cirujano asegure que *nunca* se le ha presentado; en consecuencia la sutura ideal sobre todo la que por el sitio en que se emplea no puede ser retirada debe desaparecer por sí sola de la herida es decir “*absorberse*” sin despertar respuesta inflamatoria exagerada por lo que es mejor que esto suceda por hidrólisis que no requiere fagocitosis. Deberá conservar suficiente fortaleza por varias semanas después de su colocación, ser de material dúctil, resistente, flexible, sencillo de anudar; de superficie lisa que impida “nidos” bacterianos, de fácil esterilización, almacenamiento, transporte y “**económicamente**” accesible.

b. Incisión.

¡El paciente tampoco puede ser esterilizado! La piel debe ser preparada adecuadamente, sin lesionarle al intentar remover los anexos; el lavado aunque enérgico no debe dañar el epitelio, la piel deberá ser incidida perpendicular y nítidamente siguiendo siempre que sea posible, las líneas que von Langer (1819-1887) describió en 1861 y mencionadas por Dupuytren (1777-1835) en 1832; evitando al máximo zonas con pobre irrigación arterial y/o drenaje venoso o aquellas con problemas como úlceras o dermatitis; en pacientes obesos son particularmente peligrosos los pliegues cutáneos ya que la flora bacteriana es muy abundante en esos sitios, sobre todo si el aseo personal es pobre.

Habrá que hacer hemostasia adecuada, pero sin el exagerado uso de suturas o electrocauterio; el empleo poco cuidadoso de pinzas y retractores puede licuar tejido adiposo u ocasionar machacamientos innecesarios. La masa muscular debe ser respetada al máximo, evitando desvascularización y particularmente la sección de su inervación y la atrofia resultante.

En el abordaje de las estructuras profundas se aplican los mismos principios, siendo siempre indispensable recordar que lo único que puede asegurar una buena

anastomosis, es además de la mínima tensión, y el afrontamiento correcto de los bordes, el **aporte sanguíneo adecuado**.

El cierre de la herida debe ser cuidadoso, meticulado, sin dejar detrás tejido no viable, exceso de suturas, espacios muertos, cuerpos extraños, hematomas, puntos sangrantes y drenajes innecesarios o mal colocados (por principio, **nunca** deberán extraerse a través de la propia herida y su manejo deberá ser muy cuidadoso).

c. Antibióticos profilácticos.

Ya mencionamos que la infección de una herida se genera, primero por la herida misma (se viola la continuidad del epitelio, la serosa o mucosa), seguida de contaminación bacteriana y un huésped susceptible. Por ello es que conocer a la perfección el tipo de flora “habitual” que se va a encontrar, muy particularmente en heridas contaminadas y sucias, permite seleccionar un antibiótico o “un esquema antibiótico” que sea efectivo y lograr su elevada concentración en el sitio de la herida desde “antes” que esta se efectúe, hasta que termine el procedimiento quirúrgico. También es posible su aplicación tópica, la irrigación con soluciones que les contengan, la colocación de perlas o espolvorear la zona con ellos. Así mismo, quizá sea recomendable “rotar” los esquemas cada cuatro a seis meses con el objeto de disminuir la aparición de flora resistente.

La “preparación” del colon indiscutiblemente ha mostrado sus beneficios, los métodos son diversos, pero básicamente lo que se busca es la eliminación de las heces y la disminución al mínimo posible de las bacterias habituales; un consejo: no indicar ayuno prolongado, algunas de las dietas terapéuticas recientes prácticamente no tienen residuo.

La sección del esófago, ha sido y seguirá siendo motivo de preocupación. En los casos de obstrucción crónica deberán tratar de evacuarse hasta donde sean posibles los residuos de alimento antes de la cirugía, ninguna precaución es superflua para evitar las complicaciones infecciosas que en el mediastino son extraordinariamente graves.

d. Duración de la intervención.

La frecuencia de infecciones en la herida es mayor en casos cuyas intervenciones tardan más de dos horas. Es probable que la desecación y manipulación del tejido celular subcutáneo sean responsables de ello.

Actividad del anesestesiólogo.

Rara vez se revisa este aspecto y será difícil convencer a un anesestesiólogo de que por su actividad una herida resultó infectada, sin embargo hay evidencia de que su participación es tan importante como la del propio cirujano y por lo tanto debe vigilar escrupulosamente los siguientes puntos:

a. Perfusión.

Elemento determinante para evitar la infección es la capacidad del “tejido” de responder con defensas locales contra el agente infeccioso. Ya mencionamos

la actividad bactericida del neutrófilo y la incansable del fibroblasto, tejiendo el “andamio” de colágena y de su compañero el miofibroblasto que le ayuda contrayendo la herida. Esto no sería posible sin la **perfusión tisular** que tiene como objetivo además de hacer llegar a los propios actores celulares, los nutrientes requeridos para su función, en su caso los antibióticos profilácticos, y la “**presión parcial de oxígeno tisular**” (PPTO₂) indispensable para la respuesta celular bactericida ya que el neutrófilo convierte con su “oxigenasa” a la molécula de oxígeno en radicales superoxidantes que eliminan a las bacterias; también se requiere oxígeno para la formación de colágena. Es en consecuencia responsabilidad del anestesiólogo asegurar la estabilidad hemodinámica y evitar la vasoconstricción compensadora que afecta negativamente la presión de perfusión tisular (diferencia entre la presión arterial media y la presión tisular local). Para lograrlo deberá mantener la estabilidad hemodinámica perioperatoria balanceando la profundidad de la anestesia y la analgesia en relación a la estimulación quirúrgica y la pérdida de volumen. De ahí el por qué invariablemente deben administrarse altas concentraciones de O₂ en el trans y postoperatorio inmediato ya que es el momento crítico para evitar que se establezca la infección.

b. Temperatura corporal central.

La anestesia compromete la capacidad termorreguladora del paciente, y en la enorme mayoría de los casos, la temperatura **central** baja en promedio dos grados centígrados (rara vez se monitoriza con termómetros transesofágicos), ya que existe redistribución del calor corporal hacia la periferia. A ello hay que agregar la exposición de cavidades a la temperatura ambiente que siempre está por debajo de la fisiológica. (¡Un quirófano a 36.5° C es incomodísimo!)

La **hipotermia** aumenta el riesgo de infección porque el frío inhibe al neutrófilo y la vasoconstricción termorreguladora postoperatoria disminuye la PPTO₂.

Por ello se recomienda el “calentamiento” preoperatorio de los enfermos ya sea mediante frazadas (que van desde los sarapes hasta las que generan aire caliente) o del sitio de la incisión mediante la aplicación de calor local (evidentemente con el cuidado de no ¡quemar la piel!), y en el transoperatorio usar frazadas térmicas y soluciones parenterales tibias. Especialmente importante en esta era de la cirugía de mínima invasión, donde se lava profusamente las cavidades corporales al terminar el procedimiento.

c. Analgesia postoperatoria.

El dolor postoperatorio ocasiona disminución en la PPTO₂ por vasoconstricción refleja debida a la llamada “respuesta al estrés” que se caracteriza por la gran actividad neuroendócrina y la presencia de citoquinas. Por ello es lógico pensar que el empleo adecuado de la analgesia al evitar la alteración en la PPTO₂, reduzca el riesgo de infección. Es recomendable que los cirujanos y anestesiólogos acuerden los esquemas más adecuados para el tipo de cirugía y los recursos con los que se cuenta; en nuestro medio poco se emplean los opioides, y no es práctica general la infiltración con anestésicos locales.

d. Inmunomodulación

La mayoría de los anestésicos generales ocasionan inmunosupresión transitoria que se suma a la ocasionada por muchos mediadores químicos de la ya mencionada “respuesta al estrés”; lo que no sucede (o es de menor intensidad) con la anestesia epidural, por ello es conveniente combinar ambos procedimientos y complementarlos con analgesia epidural postoperatoria ya que esto incluso puede ayudar a la síntesis de colágena.

Preocupación constante durante la anestesia, es corregir la anemia transoperatoria con transfusión de sangre alogénica; hay alguna evidencia que estas generan inmunosupresión por diversos mecanismos, lo que podría predisponer a la aparición de infección en la herida, ¡una razón de más para fomentar el uso de sangre autóloga!

Ciertos complementos dietéticos particularmente los que contienen L-arginina, ácidos grasos no polisaturados y nucleótidos “despiertan” una adecuada respuesta inmune a pacientes traumatizados o intervenidos quirúrgicamente. Repetimos: hay que pensar dos veces antes de indicar “ayuno hasta nueva orden”.

Todos nos hemos sorprendido que años después de efectuada una intervención, se presenta infección en la herida o en el sitio en donde existe material protésico; ¿qué ocasiona esto? seguramente se debe a que las bacterias “fueron dominadas” pero no “exterminadas” por las defensas locales, y cuando alguna circunstancia ocasiona una baja en el mecanismo de contención florece un proceso séptico son las llamadas infecciones latentes; sin duda, como se verá más adelante en esta obra, los caminos de la inmunidad aún son apasionantes y misteriosos.

El individuo

Hábitos y costumbres predisponen a la aparición de complicaciones en las heridas; el tabaquismo, la drogadicción, obesidad, alcoholismo y mala condición física son algunos de ellos. A esto se suman padecimientos como diabetes, enfisema pulmonar, insuficiencia renal crónica, ictericia, desnutrición, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), inmunodeficiencias asociadas a cromosomas, agranulocitosis, y muchos otros más.

Todos afectan negativamente la evolución y el pronóstico en general y muy particularmente incrementan el riesgo de problemas infecciosos en el sitio de la herida.

Complicaciones de las heridas infectadas.

Con gran frecuencia el cirujano tiene que enfrentar el problema de las “heridas infectadas”, ya sea porque las haya tenido que manejar desde el inicio (o incluso hacerlas él mismo) o porque muchas requieren de su intervención para tratamiento definitivo o por lo menos coadyuvante. Hay un sinnúmero de lesiones cutáneas que requieren de debridación, drenaje, biopsia o colocación de injertos. La piel del paciente y los recursos del cirujano son socios inseparables, es más de manera anecdótica quien de nosotros no ha sido juzgado bien o mal por la apariencia final de una cicatriz, sin importar los resultados funcionales. A continuación se mencionan complicaciones infecciosas de las heridas y lesiones cutáneas graves que invariablemente requieren de la intervención del cirujano.

Supuración.

Cuando la infección se encuentra aparentemente controlada, pero no hay eliminación de las bacterias, se produce un acúmulo de desechos semilíquidos que se denomina “**pus**” del que ya se hacía mención en el año 2000 A. de C. conformado por restos tisulares, macrófagos destruidos y exudado inflamatorio.

A ningún cirujano le satisface que una herida “supure”, sin embargo cuando esto sucede puede interpretarse como un mal menor ante la posibilidad de que en vez de material purulento drenando abiertamente, la infección se extendiera; en la medicina galénica la aparición **del pus** era un hecho “laudable” (“digno de alabanza”).

En heridas limpias, limpias contaminadas y sucias, la supuración puede anticiparse y además del manejo local y sistémico con antibióticos podría ser conveniente dejarlas abiertas. En casos de contaminación de alguna cavidad existe la posibilidad de colocar drenajes profundos de acuerdo a la experiencia del cirujano.

Cuando **el pus** no encuentra salida, se forma una colección rodeada de una membrana denominada *piógena* que tiene una capa interna de neutrófilos a los que se suman más tarde macrófagos y una externa con tejido de granulación vascular, a esto se le denomina **absceso**, la *membrana piógena* impide la llegada de antibióticos en concentraciones adecuadas para liquidar a los agentes patógenos y salvo en colecciones superficiales, generalmente hay reacción sistémica con toxicidad y fiebre. El drenaje quirúrgico adecuado del **absceso** es el mejor tratamiento; estos a veces se abren espontáneamente, cuando es al exterior el problema se resuelve aunque pueden reaparecer de no manejarse correctamente pero cuando es hacia alguna cavidad serosa resulta una complicación mayor.

En ocasiones un absceso precede a la aparición de fístula; también se asocia a cuerpos extraños.

Es conveniente no olvidar enviar una muestra a cultivo y a todas efectuarles tinción de Gram (1853-1938) para el manejo inicial empírico con antibióticos de acuerdo a los resultados de la tinción y por lo menos hasta tener el resultado del cultivo.

Celulitis.

Esta es una complicación temible, habitualmente se asocia a lesiones como úlceras y heridas en zonas de piel con compromiso circulatorio, es posible que aparezca en piel aparentemente normal. Su aparición implica que los mecanismos locales han fallado y que la infección está extendiéndose; hay ataque al estado general, la piel está café-rojiza y edematosa, debajo de ella se encuentra tejido necrosado por la acción de las toxinas bacterianas.

Las de localización facial son muy graves, se originan en la faringe, senos paranasales, oído medio o lesiones en la boca. Las localizadas alrededor de los ojos ya sean preseptales (periorbitarias) o postseptales (orbitales) pueden asociarse a meningitis, ceguera, abscesos cerebrales o trombosis del seno cavernoso (hay que recordar que las venas de la cara no tienen válvulas y drenan hacia esta estructura de la duramadre); los niños son particularmente propensos a ello. Además de los

estreptococos y el estafilococo áureo, en menores de 3 años el *Hemofilus influenza B*, puede ser la bacteria causante.

La otitis externa mal tratada puede evolucionar a una forma *maligna* en la cual la infección por *Pseudomonas aeruginosa* penetra el piso del conducto auditivo externo y se extiende a la base del cráneo; ¡es problema muy serio!; si no hay compromiso del nervio facial, la mortalidad es del 23%, con afectación del mismo se eleva a 67% y si compromete a otros pares craneales o a la vena yugular interna, es hasta del 80%.

La celulitis perianal, ocasiona problemas de diagnóstico, generalmente asociada a *Streptococo* del grupo A beta-hemolítico, se puede confundir con candidiasis o fisura anal; una faringitis puede preceder la aparición de este problema.

La celulitis interdigital del pie, de la ingle, de las úlceras de decúbito, quemaduras, injertos cutáneos e incluso el prepucio, frecuentemente son ocasionadas secundariamente por *Pseudomonas*; la humedad al igual que el empleo de antibióticos de amplio espectro que elimina otros organismos que inhiben su crecimiento, son factores predisponentes. El dolor es peculiarmente intenso, la piel rojiza oscura y el material purulento azul-verdoso es de olor muy característico.

Erisipela.

Si bien es cierto que este problema ya no es tan común, sigue siendo una complicación muy seria. Es una inflamación *no supurativa* que afecta las capas superficiales y los *linfáticos* de la piel la cual se encuentra caliente, roja rutilante, tensa, dolorosa, lisa y con elevación de los bordes los cuales están tan bien definidos que se distinguen fácilmente de la piel sana, cosa que no sucede en las celulitis. A medida que se extiende hacia la periferia, las partes centrales se van recuperando y al resolverse se presenta descamación. Hay ataque al estado general, leucocitosis y en ocasiones septicemia. Actualmente la mayoría de las lesiones se localizan en extremidades inferiores aunque antes de la era de los antibióticos se describía clásicamente en la cara con compromiso de los labios, párpados e incluso obstrucción de vías aéreas superiores. Se considera que el agente etiológico es el *Streptococo del grupo A*, pero también se ha asociado a los grupos G, C y B y en raras ocasiones a *Estafilococo*.

Existe otra complicación infecciosa de la piel que por su semejanza a la erisipela ha sido denominada **Erisipeloide**. Esta es producida por un bacilo Gram positivo llamado *Erysipelothrix rhusiopathiae* y se adquiere de animales contaminados o sus productos de ahí que sea relativamente común entre pescadores, carniceros y veterinarios. Hay tres modalidades de infección, dos cutáneas y una septicémica. Una de las cutáneas es muy semejante a la erisipela y de ahí deriva en nombre *erisipeloide*, pero paradójicamente es la menos seria, ya que rara vez afecta gravemente a los pacientes los cuales presentan lesiones en los espacios interdigitales y algunas veces la cara, cuello y planta del pie; la otra es poco frecuente, se extiende con cierta rapidez desde el sitio de la inoculación y puede llegar a presentar bulas y ataque al estado general. La tercera variante es grave aunque afortunadamente rara; cursa con septicemia y hasta en el 90% de los casos puede presentarse endocarditis la cual llega a manifestarse incluso seis meses después de que desaparecieron las

lesiones de la piel. Llama la atención este hecho lo que hace pensar que da la impresión de tratarse de un ejemplo de “metástasis infecciosa”.

Gangrena dérmica diseminante.

En 1884, el experto en sífilis Fournier describió la “*inflamación fulminante del escroto y el bajo abdomen*” entidad que se caracteriza por el esfacelo de la piel del escroto **sin** compromiso testicular (irrigación independiente a través de la arteria testicular).

A este problema en otra localización generalmente le llamamos fascitis necrosante, término que puede confundir ya que no se refiere a la fascia profunda que es la membrana fibrosa que cubre la pared del tronco y las extremidades, sino a la superficial o subcutánea; de hecho Meleney le denominó en 1923 como “infección gangrenosa progresiva de la piel y los tejidos subcutáneos”. Es una situación extremadamente grave, y en ocasiones hay ataque al estado general y dolor inexplicable a veces muy intenso en la zona afectada la que al inicio sólo puede estar discretamente eritematosa, los analgésicos retardan el diagnóstico y el tratamiento. Las lesiones cutáneas se presentan tardíamente como resultado de la trombosis de sus vasos nutrientes (endarteritis obliterante) lo que ocasiona una coloración purpúrea seguida de un azul-grisáceo que presagia el esfacelo, en ocasiones hay bulas. ¡Cuidado! Cuando una zona de la piel presenta estos cambios, el daño subcutáneo será ya extraordinariamente extenso. Con frecuencia se encuentran burbujas aéreas (hidrógeno y nitrógeno de los anaerobios) muy distantes al sitio del dolor y debajo de piel con apariencia normal. Los pacientes despiden un olor francamente nauseabundo y cursan con cuadro clínico tóxico.

En el 70% de los casos se aíslan estreptococo (no del grupo A), anaerobios (*Bacteroides* y *Clostridium*), anaerobios facultativos y *Enterobacterias*. En el 10% Estreptococo del Grupo A, beta hemolítico y/ o Estafilococo áureo. El 20% presenta una mezcla de varias bacterias algunas veces aerobias y otras anaerobias, sin embargo no siempre se tiene un resultado que oriente el tratamiento, el cirujano debe recordar que los antibióticos *nunca han demostrado ser efectivos* por sí solos en el manejo de esta temible complicación y que se requiere de una amplísima debridación; limitarse es favorecer un desenlace fatal, en casos de compromiso perineal, la colostomía, ya sea temporal o definitiva, es la única forma de evitar la contaminación persistente.

Otras infecciones “gangrenosas” de la piel.

Una variante menos grave de la gangrena dérmica diseminante, es la *bacteriana progresiva* en la cual se afecta de inicio, el espesor total de la piel y el tejido celular subcutáneo, avanza más lentamente y existe menor toxemia; de no tratarse con debridación adecuada se extiende como su nombre lo dice “progresivamente”.

Existe una lesión que si bien puede afectar cualquier área de la superficie corporal parece tener predilección por la región glútea y anogenital. Afecta a sujetos inmudeprimidos, quemados y curiosamente a algunos que recibieron penicilina por otras causas. Se le conoce como **Ectima Gangrenoso** y se llama así porque de la

lesión papular inicial sigue bula hemorrágica que se desprende dejando una úlcera gangrenosa con una costra negro-grisacea rodeada del un halo eritematoso. Es ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa* y en la variante *septicémica* la mortalidad es elevada, en la *no septicémica* puede presentarse bacteremia transitoria pero en general la evolución es buena.

En sujetos diabéticos que presentan cetoacidosis, pacientes con neutropenia (mas frecuentemente en casos de leucemia o transplantados) y en individuos muy desnutridos o drogadictos se llega a presentar una lesión que se caracteriza por la necrosis del espesor total de la piel sin pus ni gas, ocasionada por *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia* hongos de la clase de los Zigomicetos; se le conoce como **Zigomicosis cutánea (mucormicosis)** y es una lesión grave, que avanza lenta pero inexorablemente de no manejarse adecuadamente con debridación extensa, (además de anfotericina B y manejo integral adecuado), con frecuente localización en la cara en donde puede destruir la órbita, los cornetes, invadir las arterias y ocasionar hemorragia, trombosis del seno cavernoso y abscesos cerebrales. El tejido necrosado removido de lesiones sospechosas debe enviarse al anatomopatólogo quien deberá buscar la evidencia de *zigomicosis*. En medios de cultivo adecuados se puede hacer crecer al hongo responsable.

En áreas de extrema pobreza como son los países del Africa sub-Sahariana en donde endémicamente se encuentra desnutrición, higiene precaria, hacinamiento, y convivencia con animales, es frecuente encontrar un padecimiento infeccioso que destruye los tejidos oro-faciales y todas las estructuras circunvecinas, afecta muy frecuentemente a menores de edad y la mortalidad llega a ser hasta de 90% sin atención oportuna. Se llama **Noma (cancrum oris)** y es ocasionada por varias bacterias entre las que destacan el *Fusobacterium necroforum* y la *Prevortela intermedia*.

Desde hace mucho tiempo se conoce una lesión que afecta a manejadores de ganado (vacas, cerdos, cabras, caballos, ovejas,) y sus productos, que puede aparecer en cualquier área de la superficie corporal pero que tiende a ser más frecuente en la cabeza, cara cuello y extremidades por que son las más expuestas. Se caracteriza por la aparición de una pápula con prurito, no dolorosa seguida de 24 a 36 horas de lesión vesicular que al necrosarse origina una escara negra con edema periférica rodeada de pequeñas vesículas purpúreas, de ahí el nombre de **Antrax** (carbón), en nuestro medio se le ha llamado “pústula maligna”. Se han documentado casos de arteritis temporal y de daño corneal en las presentaciones faciales, el edema puede ser muy extenso y llegar a comprometer la ventilación (edema maligno), no es infrecuente la linfadenopatía regional. Es ocasionada por la bacteria Gram-positiva formadora de esporas **Bacilo antracis** que además de la introducción al tejido subcutáneo por laceraciones o raspaduras, puede transmitirse por piquetes de insectos que se alimentaron de los animales afectados. La lesión **no es purulenta** sin embargo el edema puede ser aparatoso y confundirse con absceso lo que lleva a la práctica errónea de intentar drenarle, acción que puede ser mortal al ocasionar bacteremia. La presencia de pus se debe a la infección secundaria con estafilococo o estreptococo agregándose linfangitis, dolor y fiebre. El diagnóstico teóricamente es clínico, pero en realidad pocos médicos actualmente han tenido

oportunidad de ver la lesión característica, por ello la *biopsia* está indicada aunque en otras épocas se aconsejaba no tocar las lesiones bajo ninguna circunstancia ante el peligro de diseminación y muerte, situación que ha cambiado por la disponibilidad de antibióticos que deben administrarse **antes** de la manipulación de la piel afectada.

Aunque no se aísle el germen, la muestra debe ser sometida a estudios inmunohistoquímicos que son muy certeros a pesar de que la tinción de Gram y el cultivo no permitan identificar bacteria alguna. *B. antracis* es muy sensible a la penicilina y doxiciclina. Actualmente se le considera a esta bacteria como uno de los agentes más peligrosos y “preferidos” del “*Bioterrorismo*”. (ver 2.2.8.1)

Foliculitis, furúnculo, carbunco.

La *foliculitis* puede ser superficial o profunda. La primera se caracteriza por la aparición de pequeñas pústulas en el orificio cutáneo del folículo piloso, en la segunda la inflamación se extiende a todo lo largo del folículo presentándose como una pequeña masa rojiza a la cual sigue una pústula más grande que en la superficial. Una variante es la *Sicosis Barbae* que afecta a todo el folículo y se extiende a medida que se rasura una zona pilosa (incluyendo cuero cabelludo pubis y piernas). El cirujano debe reconocer estas lesiones e incluso decidir posponer un procedimiento ante la posibilidad de que una herida limpia se vea contaminada por *Estafilococo áureo* coagulasa-positivo que es el agente causal de estas lesiones aunque en raras ocasiones la *Sicosis Barbae* puede estar asociada a un dermatofito. La *foliculitis Gram-negativa* puede aparecer después de la administración prolongada de antibióticos (por ejemplo para tratamiento del acné), la superficial es ocasionada por *Klebsiella* o *Enterobacter* y la profunda nodular por *Proteus*.

El *furúnculo* (vulgarmente conocido como barro o tlacote) es un absceso cutáneo doloroso, firme, fluctuante y que todos hemos padecido en mayor o menor grado en la pubertad y adolescencia, generalmente son lesiones solitarias dolorosas, rojizas y que evolucionan lentamente hacia la fluctuación y el drenaje, aunque el *Estafilococo áureo* es el más frecuentemente responsable de la infección, se han comunicado brotes epidémicos de furunculosis asociada a *Micobacterium fortuitum*.

Cuando varios folículos contiguos se ven afectados, se produce una lesión cutánea aparatosa en la cual hay abscesos en diferentes estadios de evolución, edematosa, rojiza, profunda y dolorosa que se conoce como *carbunco* (carbunco), (*L. carbunculus* = pequeña brasa) A diferencia del furúnculo, la piel se va afectando de manera centrífuga acompañándose de necrosis y formación de pus el cual drena por múltiples sitios como si fuera una “criba”.(en varias comunicaciones también se emplea como sinónimo de esta lesión el término “ántrax”, en nuestra opinión no es recomendable) El *Estafilococo áureo* es el agente causal y aunque en general se resuelven sin muchos problemas, el cirujano debe ser particularmente cuidadoso en el manejo de estas lesiones situadas en la llamada “*área de peligro de la cara*” que es la zona comprendida entre las venas angular y facial profunda y que corresponde al labio superior y la mejilla cercana toda vez que las bacterias pueden pasar directamente al seno cavernoso y producir trombosis.

Problemas infecciosos generalizados.

Entre 1890 y 1910, seguramente lo repetido cotidianamente en el mundo médico eran los postulados de Roberto Koch (1843-1910, Premio Nobel en 1905): “el **microbio** debe estar presente en todos los casos de la enfermedad, ser capaz de cultivarse e inocularse a un animal del cual una vez que desarrolle la enfermedad se pueda volver a aislar y hacerlo crecer nuevamente en forma pura. ¡Seguramente se buscaban bacterias en toda clase de pacientes!

A un siglo de distancia, algo ha cambiado, por ejemplo no siempre se encuentran, y por ende no se inoculan ni reproducen, sin embargo siguen siendo motivo de discusión, del acuñamiento de nuevos términos, de la identificación de agentes bioquímicos, la búsqueda incesante de “marcadores” y muchas otras actividades más.; en fin de una actividad “febril” en hospitales y laboratorios con el objeto de encontrar explicación a fenómenos inusitados que los microscópicos enemigos del hombre siguen presentando a poco más de un siglo de los trabajos pioneros de Pasteur (1827-1912; **no** recibió el Nobel)

Prácticamente todos los campos de la práctica clínica han enfrentado los problemas de la “infección generalizada”. Esto ha llevado a que a lo largo de muchos años se hayan empleado calificativos de manera confusa y desordenada que han hecho difícil el hacer homogénea la clasificación, identificación tratamiento e incluso la posibilidad de tener una misma idea de los resultados. Los antibióticos, la posibilidad de acceso percutáneo a la circulación venosa central descrito por Aubanic en 1952, el subsecuente desarrollo de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y los recursos de que se hecha mano invadiendo cada día más espacios necesariamente estériles han incorporado problemas a los que ya de por sí serios presenta la historia natural de la infección.

Antes que los términos, es conveniente definir algunos conceptos. Por ejemplo, si un absceso hepático (sin importar su etiología) se abre hacia la cavidad peritoneal, lo que encontramos es “*peritonitis infecciosa generalizada*”; que puede ser muy grave pero no necesariamente acompañarse de “infección generalizada”. Es decir un problema local confinado al hígado sólo se extendió hacia la cavidad serosa; en el caso de la “síndrome de Fournier” (el pus quizá llegue hasta los omóplatos, pero sigue siendo un proceso subcutáneo ampliamente extendido. Por otro lado el trabajo del cirujano dentista, puede despertar un cuadro de infección generalizada y ser moderada o severa (incluso mortal) aunque sólo se haya encontrado (o a lo mejor ni eso) una minúscula gota de pus en el sitio trabajado. Estos ejemplos se emplean para significar que la magnitud del problema local en si no es el que determina que un proceso infeccioso se generalice.

Realmente no es difícil comprender que las bacterias requieren para diseminarse de un *vehículo* que llegue a los más recónditos sitios del organismo; la **SANGRE** así lo hace (con excepción donde no hay red capilar como sucede con la cornea y el cartilago hialino), y es a través de la malla de miles de vasos que se presenta una auténtica “distribución corporal”.

En realidad lo anterior suena simple, ¡pero sin embargo no lo es! Muchas bacterias producen toxinas, y algunas situaciones clínicas graves como la pancreatitis aguda, despiertan una respuesta semejante a la que logran las bacterias pero ¡**sin**

ellas!, (por lo menos de inicio). En otras ocasiones no hay siquiera evidencia de su presencia en el torrente sanguíneo y sin embargo seis meses después aparece un foco infeccioso muy lejano al sitio de la lesión inicial causado por la misma bacteria, en otras veces el viaje bacteriano no es en circuito, se quedan próximas al sitio de la infección y forman un “coagulo infectado” y al fragmentarse sus pequeñas partículas son capaces de llegar a sitios distantes y producir “abscesos metastásicos”.

Finalmente en este tenor, habría que pensar en las siguientes posibilidades:

a.—las bacterias forzan su entrada a donde no son bienvenidas, producen infección, vencen las barreras locales y se extienden a la periferia del sitio de entrada en donde les es fácil encontrar una vía de acceso, como sucede cuando por ejemplo la pared piógena del absceso se rompe no hacia el exterior sino a los tejidos circunvecinos y entra pus a los capilares, b.—los agentes infecciosos se asientan en una zona y simplemente sin afectar tejidos circunvecinos “brincan” a través de la red capilar del parénquima inflamado del órgano afectado (o se les ayuda como sucede al hacer la exploración rectal en casos de prostatitis aguda) directamente al torrente sanguíneo, c.—el médico al tratar de ayudar les introduce sin deseárselo a través de la invasión de este espacio **“necesariamente estéril”** con tubos, alambres, soluciones, etc.

Después de todo las bacterias han llegado a donde se encuentra “la vida de la carne” en ella producen lo que debemos entender como un tipo especial de infección: **“la infección del tejido hemático”**, que evidentemente es distinto a los demás entre otras cosas porque se mueve sin descanso circulando y llevando “vida” pero que una vez contaminado, acarrea a las temibles bacterias y con ello la posibilidad de muerte.

Bacteremia

a presencia **demostrable** de bacterias en la sangre se llama **bacteremia** (*bakterion* = pequeño bastón + *haima* = sangre) sin embargo actualmente es posible identificar virus (**viremia**) y hongos (**funguemia**) con manifestaciones clínicas semejantes aunque con tratamiento específico distinto. El término bacteremia es amplio y en el contexto de este capítulo, se incluye exclusivamente a la presencia de microorganismos como parte de un proceso de diseminación de la infección; aunque es relativamente sencillo comprender esto, el problema surge cuando otros fenómenos *aparentemente no relacionados con las bacterias* producen una situación clínica semejante.

¿Que pasa cuando se produce bacteremia? Desde luego al igual que con los demás sitios de la economía, la respuesta obedece a la cantidad de bacterias, a su virulencia y a los propios factores del huésped.

Recurramos a un ejemplo cotidiano como es el individuo totalmente sano que padece caries dental. Este puede como la mayoría de nosotros, tener miedo de ir a tratamiento y súbitamente ser catalogado como paciente con **“endocarditis bacteriana”**. Queda relativamente claro que las bacterias encontraron una puerta de entrada al torrente sanguíneo, en donde su presencia cursó sin generar síntomas (*bacteremia asintomática*) quizá por ser pocas, pero por hacerlo “crónicamente” el endocardio se lesionó y se convirtió en una zona de “infección secundaria”. Esta es

una explicación al fenómeno endocarditis bacteriana, sin embargo la caries dental es un problema endémico mucho más común que la lesión cardiaca y no todos los que las padecemos enfermamos del corazón. La explicación del por qué la bacteremia transitoria no nos afectó seguramente se debe a que finalmente fuimos tempranamente tratados y el “nido bacteriano” dejó de existir o a que nuestra respuesta a la agresión fue adecuada, lo resolvimos sin ayuda; o quizá porque las bacterias eran poco virulentas y se pudieron destruir antes de ocasionar un daño mayor.

Siguiendo con el ejemplo dental, la oportuna intervención del cirujano dentista con el tratamiento antibiótico adecuado puede resolver un cuadro febril postextracción que lo atribuye a “*bacteremia sintomática transitoria*”; se felicita por su buena suerte porque sus maestros le han enseñado que esto es muy peligroso ya que ocasionalmente se encuentra un paciente que no responde al manejo oportuno, particularmente si tiene algún problema como los mencionados en 2.1 y terminar más tarde gravemente enfermo internado en la Unidad de Cuidados Intensivos con fiebre, leucocitosis y severo ataque al estado general, incluso en ocasiones le hablan para decirle que falleció por su culpa debido a “*choque séptico*”; una “simple” caries dental fue fatal.

¿Como entiende el lector el concepto de sepsis y de choque séptico?

Debe quedar claro que todos debemos compartir la misma idea, evitar aquello de que en “mi experiencia” esto es así y el empleo de términos tales como “evidencia clínica de infección aguda”, “signos y síntomas de choque séptico” “posible foco séptico”.

Una misma nomenclatura, permite catalogar (registrar ordenadamente) bien los casos, evaluar los recursos diagnósticos y terapéuticos e incluso poder emitir pronósticos.

Por ello es conveniente conocer algunas definiciones aceptadas de manera más o menos unánime, aunque habrá que estar atentos a los cambios que de manera universal se vayan proponiendo.

Putrefactus (= podrido, corrompido) es el calificativo que se emplea para señalar la descomposición de la materia orgánica.

Séptico (Gr. *sépticos* = producido por o debido a putrefacción) se ha empleado en medicina para identificar un foco de infección (“*debe tener un foco séptico no identificado*”) aunque en realidad no apegado a la realidad ya que un **foco infeccioso** no necesariamente es “pútrido”, aunque todos los focos pútridos si son infecciosos.

Ya se mencionó que la inflamación es un *síndrome*, la de naturaleza sistémica es en consecuencia el **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)**, cuando es ocasionado por bacterias o sus productos se denomina **sepsis**.

El SRIS que se asocia a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión se llama **sepsis severa** y el **choque séptico** es la hipotensión persistente ocasionada por sepsis a pesar de manejo adecuado cursando con hipoperfusión tisular o falla orgánica.

El SRIS se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas: temperatura corporal por arriba de 38° C o debajo de 36° C, frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto, taquipnea de más de 20 respiraciones por minuto y leucocitosis superior a 12,000 células por mm³ o leucopenia inferior a 4,000 células por mm³. Hasta estos momentos la causa desencadenante parece ser la activación de *citoquinas pirogénicas*.

Como conclusión de lo anterior, bacteremia **no es sepsis** ni el SRIS se puede considerar de *origen infeccioso* si no se demuestra la presencia en la sangre de bacterias o sus productos (exotoxinas de los Gram positivos y endotoxinas de los Gram negativos); no es la “simple” acción bacteriana sino la respuesta general del organismo que produce fenómenos aún no del todo comprendidos y sin la posibilidad de identificar con certeza aquellos casos en los que la evolución será relativamente benigna de aquellos que terminarán fatalmente.

La bacteremia en estas circunstancias debe demostrarse, para hacerlo se recurre al hemocultivo. Aislar la bacteria es información muy útil ya que identifica la causa y orienta el tratamiento. Pero la siembra de la muestra, adecuadamente obtenida puede resultar negativa. En estos casos antes de pensar en causas no infecciosas del SRIS habrá que considerar la posibilidad de que esto obedezca a tratamiento antibiótico previo, insuficiente cantidad de sangre, actividad de algunos *factores bacteriostáticos* (fagocíticos, acción de complemento, presencia de anticuerpos, etc.), que el cuadro sea ocasionado por bacterias oportunistas que no crecen en medios habituales o que la muestra se obtenga cuando a pesar de encontrarse en algún sitio no identificado (absceso, medula ósea, etc.) los microorganismos solo circulen esporádicamente, por ello, es recomendable hacer la toma al inicio de un episodio febril, aunque aún así en ocasiones el cultivo es negativo (habrá que buscar siempre hongos y hasta donde sea posible virus).

Este problema deberá ser enfrentado por un equipo multidisciplinario; muy particularmente con el laboratorio para refinar la toma de muestras y su adecuada interpretación y los epidemiólogos para conocer no sólo los agentes causantes en la comunidad o una unidad hospitalaria sino de todos los de una región, para poder establecer la estrategia adecuada de manejo preventivo.

Por último, poco se hace mención a la utilidad del *mielocultivo* en situaciones como esta, es conveniente no olvidar que con mucha frecuencia es de la médula ósea de donde se puede aislar el agente patógeno porque el número de bacterias en el tejido hematopoyético es mucho más alta que en la sangre circulante.

Piemia.

La *piemia* (Gr. *Pyon* = pus + *haima* = sangre) se consideró precisamente como la presencia de pus en la sangre, actualmente se emplea el termino para describir el hecho de que trombos de un foco de infección se fragmentan y los émbolos infectantes ocasionan *abscesos metastásicos*. (Gr. *meta* = después, más allá, a distancia + *estasis* = detenido, parado).

La “*piemia del puerperio*” se conoce desde hace muchos años y la “*tromboflebitis pélvica supurativa*” secundaria ser el origen de émbolos que producen “*embolia pulmonar séptica*”; hasta los años 70 del siglo anterior se

consideraba la extirpación quirúrgica de las venas afectadas como en tratamiento de elección.

La “*piemia de la vena porta*” o “*pileflebitis*”, es una de las causas de *absceso piógeno del hígado*. Las bacterias pueden ingresar en cualquier sitio del tubo digestivo que drene hacia la vena porta en el que se asiente un proceso supurativo, los más frecuentes son apendicitis y diverticulitis complicadas y raramente pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal. La inyección de sustancias esclerosantes en várices esofágicas y biopsias endoscópicas ocasionalmente producen “*pileflebitis transitoria*”; la resultante como complicación de onfalitis neonatal años después llega a ser causa de hipertensión portal prehepática.

Bacteriología de las infecciones, patógenos más frecuentes e infecciones particulares en la práctica quirúrgica.

Actualmente es difícil definir cuáles son las “infecciones más frecuentes” en la práctica quirúrgica, ya que además de las asociadas a procedimientos operatorios, con muchísima frecuencia se solicita la intervención del cirujano ya sea para obtener una biopsia, contribuir al diagnóstico clínico, efectuar algún procedimiento invasivo que permita esclarecer el origen de la sintomatología o simplemente llevar a cabo alguna intervención de apoyo como traqueotomía, colocación de catéteres, etc., en pacientes portadores de alguna infección. Así mismo la posibilidad de que se encuentren problemas colectivos epidemiológicos, obligan a que quienes practican la cirugía estén perfectamente bien informados de su naturaleza y como profesionales de la medicina cuenten con la información necesaria para coadyuvar a su resolución.

El “error” de Gram al manchar sus laminillas por accidente con solución de Lugol (1786-1851), ha permitido contar con un recurso muy valioso que permite dividir a los microorganismos en dos grandes grupos, *Gram positivos* y *Gram negativos*, ya sea que retengan o no el “*crystal violeta*”, en la práctica no sólo es cuestión de esa tinción distinta sino la forma como inician su actividad infecciosa.

Los Gram positivos generalmente infectan la piel, heridas superficiales, tejidos blandos y los sitios de acceso vascular, los Gram negativos afectan al aparato genitourinario y cuando abandonan la luz intestinal ocasionan verdaderas catástrofes.

Gram positivos.

Estafilococos.

Pertencen a la **familia** o “grupo filogenético” (Gr. *phylon* = tribu raza + *génesis* = generación) de las *Micrococcaceae* y se conocen 27 **especies** o “*filotipos*” la mayor parte flora habitual del ser humano. De acuerdo a la producción o no de una proteína denominada “*coagulasa*” se catalogan en coagulasa positivos o negativos y la mayoría de ellos producen microcápsulas en las que se pueden identificar serotipos de polisacáridos que tienen actividad antifagocítica.

El *Estafilococo áureo*, coagulasa positivo descrito por primera vez entre 1880 y 1882 sigue siendo un peligroso y muy versátil patógeno para el ser humano del

que entre el 2% y el 40% de los adultos son portadores en las fosas nasales y el 10% de las mujeres en la vagina.

Es responsable de un gran número de infecciones comunitarias y hospitalarias como celulitis, pústulas, foliculitis, carbunco, impétigo buloso, paroniquia o panadizos, abscesos mamarios, osteomielitis, bacteremia, endocarditis, meningitis, neumonía, infecciones quirúrgicas, abscesos metastásicos (huesos, articulaciones riñones y pulmones) y padecimientos asociados con frecuencia a faringitis y lesiones cutáneas eritematosas.

Es capaz de producir *citotoxinas*, *toxinas pirogénica* y *exfoliativa*, las dos *enterotoxinas* que ocasionan el **Síndrome de choque tóxico** e **intoxicación por alimentos** y *enzimas* como proteasa, lipasa, hialuronidasa, coagulasa y la **Beta-Lactamasa** que inactiva la penicilina.

No es infrecuente encontrar cepas que tienen los genes *fem* y *mec* lo que les hace resistentes a la meticilina, a las penicilinas y cefalosporinas, con las resistentes a la penicilinas, existe preocupación por la posible aparición de resistencia a la vancomicina (gen *van*) que ya se ha encontrado en cepas de **Estafilococo hemolítico**, una especie coagulasa negativa.

Los **Estafilococos coagulasa negativos**, tradicionalmente se consideraron saprófitos o de baja patogenicidad, sin embargo hoy se sabe que producen infecciones verdaderamente serias.

Entre estos se encuentran los *Estafilococos epidermidis*, *saprofiticus*, *schleiferi*, *lugdunensis* y *hemoliticus*, ocasionan bacteremia, endocarditis, osteomielitis, infecciones urinarias, de catéteres, prótesis, derivaciones y de manera oportunista afectan a pacientes con cáncer, diabetes, SIDA y otros estados de inmunosupresión. El 80% son resistentes a la meticilina, entre el 50% y 100% a la eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, tetraciclinas y algunos a la vancomicina.

No hay un método infalible para prevenir las infecciones por estafilococo, las toxinas son de bajo poder antigénico y no se ha logrado inmunización activa o pasiva. Los polisacáridos de la cápsula tampoco son inmunógenos por sí solos, sin embargo se han podido hacer más antigénicos con proteínas transportadoras y lograr inmunidad parcial a la bacteremia hasta por 40 semanas. Aunque algún otro avance se tiene en el terreno de la experimentación como la administración intravenosa de inmunoglobulina, la aplicación clínica es muy limitada; por ello la única forma de eliminar la diseminación es la aplicación de los principios generales de control de las infecciones, evitar a toda costa internamientos hospitalarios innecesarios y prolongados así como el empleo indiscriminado de catéteres endovenosos y de diálisis.

Streptococos

Miembros prominentes de la flora habitual del hombre particularmente en la cavidad oral, son aerobios facultativos aunque las cepas "*microaerofilicas*" crecen mejor en ambiente escaso en oxígeno. Se engloban dentro de la **familia Streptococcaceae** en la que también se incluyen los **géneros** *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Gamella* y *Aereococcus*.

La clasificación más empleada es la que propuso en 1933 Rebeca Lancefield (1895-1969) basada en los carbohidratos de la pared celular, se complementa con patrones metabólicos, genéticos y muy frecuentemente a la actividad originada por la **hemolisina** enzima que condiciona hemólisis, la cual puede ser incompleta (*alfa*), completa (*beta*) o estar ausente. Durante mucho tiempo se consideró que los del grupo A de Lancefield eran los únicos patógenos para el humano, actualmente se sabe de infecciones serias ocasionadas por otros como B, D, C, F y G.

Secretan enzimas como la *estreptocinasa* (fibrolisina), *estreptodornasa*, *hialuronidasa*, *hemolisina*; proteínas llamadas *estreptolisinas* (*O*, *antigénica* y *S*, *no antigénica*) y toxinas pirogénicas capaces de producir **Síndrome de choque tóxico**.

El *Streptococo Pyogenes* (grupo A) es el que se aísla con más frecuencia y ocasiona infecciones tales como el impétigo (*piodermia*), erisipela, celulitis, fiebre puerperal, linfangitis, fascitis, miositis, faringitis (con posible extensión al oído medio, la mastoides y las meninges), fiebre escarlatina, endocarditis, neumonías y sepsis.

Es de particular interés el origen de las llamadas enfermedades “infecciosas no supurativas” como la **Fiebre Reumática** y la **Glomerulonefritis postestreptocócica** (que puede presentarse como brote epidémico) considerados padecimientos de naturaleza autoinmune.

Streptococos de otros grupos incluyendo los *Enterococos fecalis* y *fecium*, son capaces de originar endocarditis aguda y subaguda, bacteremia, infección del Sistema Nervioso Central (SNC) y del aparato urinario, abscesos en heridas y abdomen e incluso gangrena gaseosa (*Streptococo anginosus*), los del grupo **viridians** son los principales responsables de la caries dentales y el **bovis** ha sido relacionado con cáncer de colon.

El *Streptococo agalactiae*, es residente habitual de la vagina y responsable de la mayoría de los casos de sepsis y meningitis neonatal, también se asocia a osteomielitis, infecciones urinarias, neumonías y endocarditis.

El **Neumococo** (*Streptococo neumonie*) que aisló Pasteur en 1881 hace que más del 70% de los menores de tres años sufran por lo menos un ataque de otitis media y es el principal responsable de los casos de neumonía lobar aguda y el segundo en relación a la meningitis bacteriana.

Se busca incesantemente la posibilidad de contar con alguna forma de inmunización que permita estar protegidos contra los problemas mencionados. La tarea ha sido muy difícil aunque ya existen algunas vacunas conjugadas a base de seis polisacáridos purificados y un oligosacárido todos de origen capsular para disminuir el impacto de la actividad del neumococo. También se ha empleado inmunoglobulina por vía endovenosa para manejo del choque tóxico. Es preocupante que cada día sean más las cepas resistentes a los antibióticos, sin duda extremar las medidas generales para control de las infecciones es la mejor alternativa.

Bacilaceas

Esta familia comprende los géneros **Bacilo** (*Bacillus*) y **Clostridio** (*Clostridium*) que además de la tinción de Gram (positivos), comparten el hecho de que son

formadores de *esporas* (Gr. *Sporos* = semilla), aunque se diferencian entre sí porque los segundos son anaerobios.

Bacilo antracis

El *Bacilo antracis* ocasiona **Antrax**, padecimiento ligado a la evolución del hombre, considerado como una de las pestes que bíblicamente azotaron a Egipto en los tiempos de Moisés; también se le conoce como carbunco, fiebre esplénica, morriña o enfermedad de los cardadores de la lana.

Despertó el interés de Pasteur, Koch demostró con el que las enfermedades contagiosas se debían a microorganismos y “coadyuvo” al nacimiento de la inmunología ya que fue empleado por el biólogo Ilya Ilych Mechnikov (1845-1916; Premio Nobel 1908) para estudiar la capacidad fagocítica de “sus” macrófagos.

Las esporas de *B. antracis*, pueden sobrevivir por décadas en la tierra y afectar al hombre por la introducción de las mismas a través de excoriaciones cutáneas ocasionando las lesiones que dieron origen a su nombre (ver 2.2.1) o por ingesta e inhalación. Esta última posibilidad hizo que el ejército japonés lo empleara durante la campaña de Manchuria en 1940 como recurso bélico, que se le siga considerando como arma biológica (en 1979, más de sesenta personas murieron en Sverdlovsk antigua URSS, cuando accidentalmente se liberó a la atmósfera gran cantidad de esporas que eran preparadas en un laboratorio militar) y que al parecer se haya empleado en acciones de terrorismo dentro de los Estados Unidos de N. América en el 2001.

Las endoesporas pueden *ingerirse* con carne contaminada mal cocida con la aparición de los síntomas entre dos y cinco días después. Ocasiona lesiones ulcerativas en el íleon terminal y el ciego, con áreas de necrosis de la mucosa, edema de la pared, linfadenitis mesentérica hemorrágica, ascitis y en ocasiones úlceras gástricas sangrantes. La mortalidad llega a ser de hasta el 50% de los casos. El ántrax orofaríngeo, menos frecuente, también se puede adquirir por ingerir carne contaminada y se presenta como una lesión pseudomembranosa ulcerada que cursa con fiebre, disfgia dificultad respiratoria y linfadenitis.

La *inhalación* de las endoesporas ocasiona inicialmente síntomas no específicos de infección respiratoria superior seguida de mediastinitis hemorrágica y derrame pleural, en general ni en las placas radiográficas ni en la autopsia se encuentra neumonía, sin embargo ocasionalmente hay focos de neumonía necrosante probablemente en los sitios de entrada y a veces se detecta edema subcutáneo en la pared torácica y el cuello. Rara vez hay lesión de la mucosa nasal. La meningitis por *B. Antracis* generalmente es secundaria a las formas cutánea o pulmonar.

Las endoesporas al ingresar por cualquier vía son fagocitadas por los macrófagos, migran hacia los ganglios linfáticos regionales en donde germinan en unos cuantos días aunque se acepta que pueden ser hasta 60. Ahí causan linfadenitis hemorrágica y ya en la forma vegetativa ingresan al torrente sanguíneo, cubiertos de una cápsula que impide la fagocitosis.

Secreta dos exotoxinas, la *edematizante* que es responsable del edema local y necrosis y la *letal* que desencadena la liberación masiva de citoquinas.

Por la posibilidad de tan larga germinación, se hace necesaria la administración de antibióticos por tiempo prolongado. Existen dos vacunas, una antigénica obtenida

de cultivos atenuados de *B.antracis* no encapsulado y otros basada en endoesporas atenuadas, su empleo se ha reservado para inmunizar personal militar. Aunque existe duda sobre la posibilidad de la transmisión de persona a persona, son recomendables los cuidados habituales para el manejo de casos infecto contagiosos. Se logra la descontaminación de pisos paredes y fomites con formaldehído, el autoclave y la incineración son procedimientos adecuados para su uso en laboratorios y hospitales que manejen tejidos o material contaminado por *B.antracis*.

Corynebacterium

Los *Corynebacterium*, cocobacilos que son componentes de la flora habitual del hombre, son un genero muy variado del cual únicamente se habían considerado patógenas a las *diphtheriae*, *urealyticum* y *jeikeium*, sin embargo esto ya no debe ser así porque pueden producirse problemas infecciosos serios como abscesos costocentrales y bacteremia particularmente asociada a catéteres y a procedimientos endoscópicos del tubo digestivo por especies como los *C. minutissimum* y *amycolatum*, particularmente en sujetos inmunodeprimidos.

El *C. diphtheriae*, secreta una exotoxina que afecta principalmente a músculos y la vaina mielínica de los nervios, presentándose clínicamente con afectación de la orofaringe o la piel, en ambas variantes el daño neurológico es semejante manifestándose inicialmente por parálisis del paladar, seguida de compromiso de los pares craneales 9 a 11 y polineuropatía que se extiende periféricamente caracterizándose por desmielinización no inflamatoria alterándose particularmente los nódulos de Ranvier (1835-1922); no atraviesa la barrera hemato-encefálica, afecta al parasimpático y ocasiona la formación de la pseudomembrana faríngea, característica, también puede lesionar al corazón (endocarditis). Este padecimiento ha disminuido importantemente incluso eliminándose de vastas áreas geográficas pero en algunas regiones del mundo se han presentado brotes epidémicos (5000 muertos en 1996 en Rusia) particularmente entre adolescentes previamente inmunizados lo que significa que lo que se pensó como una inmunidad permanente obtenida por la aplicación del toxoide, no es así porque se desvanece su efecto lo que llevó a modificar los esquemas de vacunación, recomendando una dosis de reactivación contra tétanos y difteria (Td) cada 10 años. Existe antitoxina muy efectiva para su manejo y es sensible a la penicilina.

El *C. urealyticum* afecta al aparato urinario y se ha asociado a litiasis; es conveniente buscarles rutinariamente en esos casos, hay que insistir en el laboratorio porque no siempre se hace.

El *C. jeikeium* (antes grupo JK) es causante de endocarditis cuando se dejan por mucho tiempo los catéteres endovenosos para empleo de quimioterapia o alimentación parenteral. Es muy resistente a la mayoría de los antibióticos.

Clostridium

Los microorganismos del género Clostridio (*Clostridium*) son también Gram positivos, pero a diferencia de los anteriores son anaerobios, producen endoesporas y toxinas.

La especie *Clostridium perfringens* se divide en varios grupos (A, B, C, D, E) de acuerdo a la toxina que producen, de ellos el A en el 80% de los casos es responsable de la gangrena gaseosa, el 20% restante se origina por la actividad de otras especies como las *C. septicum*, *C. novyi*, *C. Hystoliticum*, *C. sporogenes* y *C. bifermentans*.

Todos ellos producen varias toxinas la mayoría con actividad de lecitinasa lo que ocasiona hemólisis. Otras son cardiotóxicas, algunas tienen actividad enzimática proteolítica, de destrucción del ácido hialurónico lo que favorece la diseminación local y otras de lipasa.

La **gangrena gaseosa** en la mayoría de los casos resulta de la contaminación con tierra (donde abundan las esporas de estas especies) de heridas con *machacamiento muscular* y pobre irrigación y a la falta de *aseo oportuno* particularmente si son profundas, sin embargo puede afectar a los músculos abdominales después de cirugía de colon a pesar de que aporte sanguíneo sea adecuado, el *C. septicum* ocasiona gangrena gaseosa **atraumática** en pacientes cancerosos.

La toxemia (**toxina** + Gr. *haima* sangre) precede a los cambios locales y debe alertar sobre que algo no está bien. No existe una fácil explicación a la causa de la misma, parece no ser la alfa toxina, la responsable directa del “envenenamiento” sino que este se origine por la liberación de sustancias muy tóxicas producto de la actividad de esta y otras toxinas sobre los músculos afectados. La fiebre no es un signo cardinal, pero lo son taquicardia, palidez y en ocasiones ictericia.

La herida cursa sin cambios inflamatorios severos, en horas los bordes se edematizan y drena abundante líquido acuoso pardo y mal oliente; ocasionalmente se ven burbujas y hay crepitación, el gas cuya presencia se puede demostrar entre los músculos por rayos X, se origina por la sacarólisis (a excepción del *C. Novyi*) que desdobra los azúcares de los músculos los cuales se aprecian blandos, deleznable, descoloridos, putrefactos y de color negro verdusco. La presencia de bastones Gram positivos, grandes con extremos cuadrados y las características de la herida permiten hacer el diagnóstico.

La evolución es rápida y fatal en pocas horas, sin embargo algunas veces sólo afecta a un músculo inicialmente y esto permite el manejo exitoso si se establece de inmediato. La penicilina es el antibiótico de elección, pero su utilidad limitada sin la actividad oportuna y correcta del cirujano.

El *C. perfringens* del **grupo C** produce una toxina **beta-necrosante** que afecta el intestino de sujetos con desnutrición proteica severa, es muy grave y puede causar la muerte.

En 1889, el bacteriólogo japonés Kitasato (1852-1931) aisló en cultivo puro, un bacilo Gram positivo, esporulado y anaerobio llamado *Clostridium tetani* que al decir de él producía un “veneno” soluble que era lo que explicaba los síntomas del tétanos (Gr. **tétanos**, *teinein* = estirar).

El *C. tetani* se encuentra distribuido en la naturaleza en estado saprofítico, habita en el intestino de animales incluyendo al hombre, lo que hace que abunde en la tierra particularmente en terrenos de cultivo en donde se emplea estiércol como fertilizante aunque se le ha aislado en todos lados, incluso del polvo doméstico

y hospitalario. No es invasor, permanece en la herida o su vecindad inmediata y nunca hay bacteremia.

Produce dos exotoxinas, una llamada tetanolisina que no tiene efectos deletéreos demostrados y la tetánica (tetanoespasmina) que es la responsable del cuadro clínico. El periodo de incubación es de 4 a 10 días, pero interesantemente se han descrito casos **meses** después del inoculo, incluso en heridas quirúrgicas contaminadas durante cirugía colónica que evolucionan bien en donde la bacteria permanece latente; hasta en el 25% de los casos se ignora el sitio de entrada lo que demuestra que aún la más insignificante laceración, punción o abrasión puede ser de peligro. Es de preocupación en muchos países el que se infecten los recién nacidos por el manejo inadecuado del cordón umbilical. El empleo de agujas para venopunción contaminadas ya sea por deficiente (hospitalaria) o nula esterilización como sucede entre los drogadictos es un factor de alto riesgo, se han reportado casos por suturas quirúrgicas contaminadas.

Las campañas de vacunación que se llevan a cabo en todo el mundo, algunas con más y otras con menos éxito, han generado un problema que no es en sí la falta de inmunización sino el que se tengan *esquemas incompletos* o no se hayan administrado oportunamente las dosis de refuerzo, sin dejar de alertar sobre el hecho de que en zonas de guerra o de grandes movilizaciones por hambre, existan aún grupos sin la dosis inicial. El estado de inmunización parcial o de inmunización disminuida puede ser factor determinante para condicionar la gravedad del padecimiento.

La toxina tetánica (tetanoespasmina) entra al torrente sanguíneo y actúa sobre las *terminaciones nerviosas presinápticas* del tallo cerebral y de las *interneuronas espinales inhibitorias* bloqueando la liberación de glicina y ácido gama aminobutírico que son neurotransmisores inhibitorios, lo que resulta en la inhibición de los grupos musculares antagonistas que ocurre durante la activación de los grupos musculares agonistas y explica las respuestas motoras exageradas; la estricnina actúa de forma parecida. El líquido cefalorraquídeo no se altera ni hay demostración histológica de lesión neural, los resultados de laboratorio rutinarios son normales, aunque los niveles de creatinoquinasa pueden estar elevados debido a rabdomiolisis ocasionada por los espasmos musculares tan severos que inicialmente pueden ocasionar únicamente trismus, disfagia o rigidez cervical seguidos de la risa sardónica característica, opistónotos, flexión de los codos, de los dedos de la mano y los ortijos, hiperextensión de las piernas con la posibilidad de fracturas de las vértebras y los huesos largos. El espasmo severo ocasiona cianosis, asfíxia y muerte. Las células nerviosas dañadas presentan cromatolisis perinuclear y edema predominando la lesión en la corteza y el tallo cerebral. Se ha considerado **únicamente** como hipótesis que el **autismo** puede ser otra manifestación clínica atribuida a la toxina, que proveniente del intestino llega a través del vago al SNC.

El tétanos es un magnífico ejemplo para ilustrar la aplicación de la inmunología para la profilaxis (Gr. *prophylassein* = prevenir, custodiar). Desde 1890 se sabía que era posible hacerlo (aunque en aquel entonces con un alto riesgo), en 1921 se descubrió la posibilidad de inactivar la toxina tetánica y conservar sus propiedades antigénicas, es a lo que hasta nuestros días se denomina *toxoide* tetánico, el proceso

de elaboración se ha modernizado y el biológico disponible es muy seguro y eficaz (aunque hay casos raros de reacciones alérgicas) asociado a otros productos es un recurso invaluable para proteger a billones de seres humanos. Sin embargo además de completar el esquema de vacunación infantil hay que asegurarse que por lo menos cada 10 años se de una dosis de reforzamiento particularmente en pacientes mayores de 40 años, con “Td”, combinación de toxoide tetánico y diftérico ya que los niveles de anticuerpos protectores se ha encontrado por debajo del 20% a partir de esa edad. En las salas de urgencia deberá invariablemente preguntarse sobre la última dosis de reactivación y aplicarse en caso de duda ya que son oportunidades perdidas que no deben desaprovecharse. Todas las embarazadas deben ser vacunadas después de la doceava semana de gestación con lo que se generan anticuerpos en ella para que mediante inmunización pasiva se proteja al recién nacido. Aunque aún se puede emplear antitoxina obtenida de suero de caballos, el riesgo de reacción alérgica ha limitado su empleo, prefiriéndose actualmente la inmunoglobulina tetánica humana para neutralizar la acción de la toxina la cual debe ser administrada preferentemente en la periferia de la lesión por vía intramuscular. Aunque *C. tetani* es muy sensible a la penicilina, el antibiótico por sí sólo no resuelve el problema.

La inmunidad parcial ocasionada por esquemas incompletos o sin dosis de reforzamiento, ocasiona cuadros no clásicos de la enfermedad, como es el caso del tétanos cefálico consecutivo a lesiones de cara y cuello que afecta a los pares craneales o el distal en la extremidad inferior que ocasiona espasmos plantares y de los ortijos; en ambos casos sólo se afectan grupos musculares pequeños y obliga a pensar en la actividad local de la toxina sin distribución hematógena. Se ha considerado también la posibilidad de que en algunos casos no fatales se prolongue déficit motor durante mucho tiempo habiéndose llamado “tétanos crónico”. Siendo la tetanoespasmina la más “fatal” entre las toxinas bacterianas, las dosis que se requieren para producir el cuadro son mínimas y muy por debajo de las cantidades requeridas para despertar inmunidad permanente, por ello puede suceder que haya recaídas semanas o meses después de un ataque debido a la presencia aún de *C. tetani* en el sitio de entrada o que la reaparición años después sea motivada por reinfección, un argumento más a favor de la administración de Td cada diez años durante la vida adulta.

Entre 1817 y 1822, el médico alemán Justinus Kerner (1786-1862) mencionó al “*veneno de las salchichas*” (veneno de la grasa o ácido grasos) como el responsable de los síntomas musculares y autonómicos que hoy conocemos como *botulismo* (*L. botulus* = salchicha), desde luego nunca imaginó que fuera el *Clostridium botulinum* el responsable, descubierto por Emile-Pierre van Ermengem hasta 1895 después de un brote de la enfermedad en Bélgica. El *C. botulinum* anaerobio obligado, Gram positivo y productor de esporas, prevalece más en tierra no cultivada y no se encuentra generalmente en el intestino de los animales, en las heces del hombre es excepcional su aislamiento. Actúa por la producción de la *toxina botulínica* (TXB), uno de los venenos más mortíferos, polipéptido del que hay siete tipos, estructuralmente semejantes aunque serológicamente diferentes, denominados A, B, C, D, E, F y G. de los que sólo C y D no afectan al sistema nervioso humano. Actúa bloqueando la liberación de acetilcolina de la terminación presináptica de

la placa neuromuscular lo que ocasiona parálisis flácida simétrica y descendente tanto de los nervios motores como autónomos, afectado inicialmente en la mayoría de los casos a los pares craneales presentando visión borrosa, disfagia, disartria, constipación, parálisis respiratoria y paro cardíaco.

Existen cuatro formas de adquirir el padecimiento, la más común y peligrosa desde el punto de vista epidemiológico es la ingesta de alimentos contaminados con *C. botulinum* y abundante TXB; la forma indeterminada que afecta a niños mayores de un año y en los que no se encuentra la fuente de intoxicación, el llamado *botulismo del lactante* por ingesta de las esporas con producción de la TXB en el intestino, responsable de algunos casos de muerte súbita y por último el relacionado con las heridas contaminadas de donde al igual que de los sitios de venopunción en drogadictos se puede aislar *C. botulinum*. Es un germen sensible a la penicilina y se dispone de antitoxina botulínica que coadyuva al manejo.

La potencia de la TXB ha generado miedo por su posible empleo en acciones de bioterrorismo, pero también por su acción sobre la placa neuromuscular, desde hace varios años se han considerado posibles efectos benéficos si se aplica en pequeñas cantidades entre las fibras de músculos hiperactivos. Se resumen algunos de los empleos terapéuticos de la BXT-A la cual ya se encuentra disponible comercialmente en presentación liofilisada, actualmente se investiga con el mismo propósito las BXT B y F.

Con alguna frecuencia los pacientes hospitalizados cursan con diarrea, durante mucho tiempo se culpó vagamente a “los antibióticos” como la causa, sin embargo no fue sino hasta que 1978 año en que se estableció con toda claridad que la colitis pseudomembranosa asociada al empleo de estos fármacos era ocasionada por las citotoxinas liberadas por el *Clostridium difficile*, que se empezó a reconocer la seriedad de esta infección que actualmente es causante entre el 0.1 y el 30 por 1000 pacientes de la diarrea infecciosa nosocomial cuando en la comunidad sólo es del 12 por 100,000 sujetos. *C. difficile* identificado en 1935, es un anaerobio, Gram positivo formador de esporas y productor de toxinas muy potentes. Las evacuaciones líquidas se ocasionan por el empleo de antibióticos ya que estos destruyen a la flora intestinal colónica y con ello la **resistencia a la colonización** que esta provee, lo que facilita precisamente la “colonización” por *C. difficile* que abunda en el medio hospitalario en donde son fuentes potenciales de contaminación otros pacientes, los fomites, muebles e incluso las manos del personal. Se ha demostrado que las esporas son particularmente resistentes al oxígeno, la desecación y muchos desinfectantes. Una vez establecido en el colon, *C. difficile* produce dos toxinas denominadas A y B, estructuralmente semejantes, antigénicas y ambas patógenas, capaces de alterar el citoesqueleto del enterocito, ocasionan una marcada reacción inflamatoria en la lámina propia y en casos muy serios se aprecia ulceración focal de la mucosa colónica asociada a “erupción” de material purulento que cubre el sitio de las úlceras y por su semejanza a un volcán activo se han llamado **lesiones volcánicas**, estas pseudomembranas son patognomónicas y permiten el diagnóstico mediante colonoscopia. El cuadro clínico es variable, de diarrea moderada puede evolucionar a megacolon tóxico. Se han descrito algunos casos muy raros de infección extraintestinal tales

como artritis séptica, bacteremia, celulitis, osteomielitis, abscesos esplénicos y rara vez pancreáticos, entidades que no parecen estar relacionados con terapia antimicrobiana y en estos casos es la presencia de la bacteria la que ocasiona el problema, no sus toxinas. El diagnóstico se sospecha cuando hay diarrea asociada a la administración de antibióticos y se comprueba con la presencia de las enterotoxinas en las heces por medio de la verificación de citotoxicidad en cultivo de tejido (generalmente fibroblastos) que es la más exacta, el resto de las pruebas disponibles también les buscan pero o son menos confiables o más caras; la identificación de *C. difficile* en las heces no es suficiente ya que puede ser una cepa no productora de toxinas.

Otro factor que se ha considerado como predisponente a esta *colonización* es la edad, en algunos casos se ha establecido que es más frecuente de 20 a 100 veces en mayores de 60 años sin asociarse a antibióticos que en jóvenes entre 10 y 20.

Tratándose de un problema generado por antimicrobianos es evidente que el manejo debe ser planeado cuidadosamente y seleccionar aquellos que nunca o excepcionalmente hayan sido considerados como causantes, como el metronidazol y la vancomicina y de segunda elección aminoglicósidos por vía parenteral, rifampicina o quinolonas, en caso de recidivas se requiere de esquemas adecuados. Otros elementos de manejo han sido la colestiramina, bioterapia y el empleo de inmunoglobulina rica en anticuerpos antitoxina.

El lavado de manos del personal, aislamiento de pacientes, manejo adecuado de fomites, evitar el empleo de termómetros rectales no desechables y desinfectar los cuartos con hipoclorito de sodio, oxido de etileno o gluteraldehído alcalino son medidas que han probado ser eficaces.

Actinomicetales

Estas **bacterias** Gram positivas en general se han asociado a infecciones crónicas, sin embargo este concepto deberá cambiar ya que es posible aislarles en cuadros agudos particularmente en sujetos inmunodeprimidos. El **orden** *Actinomicetales* incluye a las **familias** Actinomicetaceae, Micobacteriaceae y Streptomicetaceae, microorganismos alargados con tendencia a ramificarse como con rayos (Gr. *aktinos* un rayo).

Actinomicetaceae.

La taxonomía de esta *familia* se encuentra bajo permanente revisión, y la nomenclatura en consecuencia en constante cambio. En la mayoría de los laboratorios clínicos, se emplean pruebas bioquímicas convencionales que tienen una capacidad restringida lo que hace difícil la identificación al nivel de **especies** en donde pueden existir errores de interpretación que no permitan diferenciar entre bacterias patógenas y no patógenas; la introducción de pruebas basadas en el genotipo ha permitido algunos adelantos significativos.

Actinomicetaceae (*aktinos* + Gr. *mykes* hongos) **no son hongos** sólo se les denomina así por su semejanza tanto por su lento crecimiento como por presentar masas filamentosas parecidas a las denominadas “hifas” que aquellos producen. Pueden ser *aerobios* y *anaerobios*.

a. *Aerobios*

El **genero** de los *Actinomicetos aerobios* se semeja en algunos aspectos a Micobacterias y Corynebacterias, tienen ligera relación filogenética con los anaerobios y contiene **especies** patógenas para el ser humano como son *Actinomadura*, *Dermatophilus*, *Nocardiosis*, *Oerskovia*, *Rothia* que **no** son **ácido alcohol resistentes modificados** y *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Streptomyces* y *Tsukamurella* que **si** lo son; de todos ellos sólo *Nocardia* produce micelios (**myc** + Gr. **helos** clavo) aéreos. Su aislamiento en el laboratorio no debe considerarse como el de un contaminante ya que es excepcional que esto ocurra.

En algunas infecciones ocasionadas por estos organismos, el pus presenta masas macroscópicas como “gránulos” y de ellos se puede aislar la bacteria responsable; son Gram positivas aunque menos ávidas que los anaerobios, incluso la *Nocardia* puede ser “invisible” a esta tinción por lo que siempre debe solicitarse la ácido alcohol resistente modificada (de Kinyoun). Son como ya se comentó de lento crecimiento por lo que los cultivos deben conservarse hasta tres semanas. Se introducen al organismo por vía cutánea o por inhalación. Las lesiones superficiales de la piel cursan con reacción local, celulitis, con o sin linfadenitis y formación de pústulas que deben diferenciarse de las semejantes ocasionadas por *Streptococo* y *Estafilococo*; las profundas afectan en el pie huesos, músculos, tendones y a la propia piel que presenta múltiples senos y drenaje de material purulento con “granos” abundantes deformidad y edema y se denomina **actinomicetoma**, que debe diferenciarse del **eumicetoma** lesión semejante sólo que ocasionada por hongos que requiere tratamiento diferente y es de pronóstico incierto. Las lesiones pulmonares además de ocasionar ataque al estado general, producen tos y esputo sanguinolento cuadro que en ocasiones es difícil diferenciar de la tuberculosis activa. Por ambas vías puede haber diseminación hematógena y ocasionar abscesos cerebrales o subcutáneos, siendo las bacterias del complejo de la especie *N. asteroides* las más aisladas en estos casos.

El actinomicetoma puede ser ocasionado por *Actinomadura madurae*, *Actinomadura pelletierii*, *Streptomyces somaliensis* y las *Nocardias brasiliensis*, *asteroides*, *otitidis-caviarum*, *transvalensis* y *dassonvillei*. Se debe enviar a estudio histopatológico y cultivo el tejido removido durante la debridación para hacer el diagnóstico preciso y diferenciarle del eumicetoma.

La *N. farcinica* ha estado asociada a infecciones nosocomiales y a queratitis por el empleo de lentes de contacto.

Los Actinomicetos aerobios son sensibles a las sulfonamidas, amikacina, antibióticos Beta-lactámicos, eritromicina, macrólidos, etc., sin embargo se han comunicado algunos casos de resistencia bacteriana.

b. *Anaerobios*

El **genero** de los *Actinomicetos anaerobios* es extraordinariamente amplio, la quimiotaxonomía y los estudios genéticos han incrementado el número de especies reconocidas de forma impresionante, al *Actinomyces israelii* descrito por el urólogo A. J. Israel (1848-1926) en 1878 ahora se suman otras tres especies consideradas como clásicas: *A.gereneseriae*, *A. odontolyticus* y el complejo *A.naeslundii*/

viscosus, sin embargo se han identificado muchas más como *A. meyeri*, *A. europaeus*, *A. neuü* y *A. urogenitalis*. La mayoría son residentes habituales de la cavidad oral y de la vagina por ello debe considerarse como una infección endógena cuando no hay antecedente de trauma (incluso un simple rasguño ocasionado por una rama) o mordedura de humano. Las lesiones pueden ser de localización cervicofacial, torácica, abdominal, cutánea y genital. Las infecciones primarias afectan los tejidos blandos, a los senos maxilares y a los huesos particularmente a la mandíbula, hay edema y tumefacción no dolorosa de consistencia pétreo que tardíamente compromete a la piel, la cual se abre en diferentes sitios drenando material purulento proveniente de múltiples senos profundos y que frecuentemente tiene “bolitas” amarillas que han sido denominadas “**gránulos de azufre**” que a la tinción de Gram revelan un denso retículo de filamentos cuyos extremos terminales se proyectan alrededor del gránulo. La actinomicosis se puede extender más allá de los planos faciales, afectar ganglios regionales y producir osteomielitis tardía que evoluciona a la cronicidad. El diagnóstico diferencial es difícil dado el crecimiento lento e insidioso que hace que se confunda con celulitis generalizada o neoplasias.

La presentación torácica generalmente es ocasionada por aspiración de secreciones orofaríngeas pero puede resultar como complicación de lesiones esofágicas. Existe neumonía seguida de absceso, empiema y rara vez senos pleurocutáneos. En el abdomen afecta al apéndice cecal y al ciego preferentemente aunque se han descrito abscesos hepáticos, compromiso del mesenterio y del retroperitoneo incluyendo cápsulas suprarrenales lo que es en ocasiones muy difícil de diferenciar con lesiones malignas. La presencia de *Actinomicetos* en los “cuerpos de Gupta” que son colecciones de moco, desechos celulares y leucocitos asociados a DIU ocasiona un problema de manejo ya que sin evidencia de inflamación es difícil decidir sobre si se deben retirar, administrar antibióticos o seguir una conducta expectante; en realidad existe un pobre conocimiento de la patogénesis de la actinomicosis pélvica, la cual puede excepcionalmente asociarse a perforación uterina por DIU. Cada caso deberá manejarse de manera particular.

Estas bacterias son muy sensibles a la penicilina, el tratamiento debe prolongarse entre 8 y 12 meses. También actúan la eritromicina, minociclina, tetraciclina y clindamicina.

Micobacteriaceae

Esta *familia* está constituida únicamente por el *género* de las *Micobacterias*, bacilos rectos, aerobios, ocasionalmente con ramificaciones y crecimiento filamentosos, Gram positivos débiles con la capacidad de sintetizar ácidos micólicos que le dan a su pared resistencia a la decoloración por el *ácido-alcohol* una vez que fueron teñidos con tinción de Ziehl (1857-1926) y Neelsen (1854-1894) o auramina, o también por lo que se denominan **Bacilos Acido-Alcohol Resistentes** (BAAR), se encuentran distribuidos en suelos y en fuentes de agua, incluyendo aquellas “potabilizadas” con cloro, afectan además del hombre a varios animales domésticos y salvajes. Las *Micobacterias* patógenas comparten la habilidad de crecer dentro de los fagosomas y fagolisosomas de los macrófagos (son parásitos intracelulares) del huésped infectado, ocasionando respuesta granulomatosa del tejido afectado; la

complejidad de su cubierta constituida en una elevada proporción por lípidos (hasta 40% de peso total) parece ser determinante para explicar además del crecimiento y sobrevivencia intracelular, la resistencia a los antimicrobianos. Sin duda son campo de activa investigación, la introducción de pruebas moleculares y genéticas permitirá avances sustanciales, basta con mencionar que en los últimos 10 años se han descrito 24 nuevas especies sumándose a las más de 50 que se conocían en 1990.

Es conveniente clasificar a las **especies** de este género en *Micobacterias del Complejo Tuberculosis* (MCT), *Micobacterias Patogénicas No Tuberculosas* (MPNTB) y *No Patogénicas* (MNP). Dada la complejidad de la taxonomía y la imposibilidad real de contar con un método exacto e infalible se emplea también la clasificación relacionada con el tiempo que tardan en aparecer en medio de cultivo, así son *Micobacterias de Crecimiento Rápido* (MCR) las que crecen en menos de siete días y de *Crecimiento Lento* (MCL) las que tardan más de una semana. La clasificación propuesta por Timpe y Runyon orientada más a las MPNTB se basa en la característica de **producir pigmentos** por exposición a la luz (*fotocromógenas*—grupo 1), sin ser expuestas a la misma (*escotocromógenas*—grupo 2), no productoras (*normocromógenas* y *crecimiento lento*—grupo 3) y las de *crecimiento rápido* (grupo 4). Las MCT y las del llamado complejo *Micobacterium avium*, pueden colocarse en el grupo 3 de Runyon es decir no producen pigmento y tardan en crecer en medio de cultivo más de una semana. La introducción de estudios de secuencia del ácido ribonucleico ribosomal seguramente aportará más datos para una adecuada identificación y detección de nuevas especies principalmente las patógenas.

El *Micobacterium leprae* es una especie no incluida en las clasificaciones anteriores.

a. *Micobacterias del Complejo Tuberculosis* (MCT).

Son las especies *Micobacterium bovis*, *Micobacterium tuberculosis* y *Micobacterium africanum* las responsables ocasionar la temible tuberculosis (TB). El *Bacilo de Calmette-Guerin* (BCG) es *M. bovis* atenuado en el laboratorio, *Micobacterium microti* sólo afecta a roedores. *M. bovis* posiblemente sea el ancestro de *M. tuberculosis*, que quizá se transmitió al ser humano al inicio de la domesticación del ganado por vía gastrointestinal y evolucionó al temible enemigo que hoy conocemos con su peculiar forma de contagio.

Koch señaló en 1882 cuando descubrió a la bacteria responsable (*Bacilo de Koch*) que “*si el número de víctimas que una enfermedad afecta es la medida de su importancia, entonces todas las enfermedades, particularmente las más temidas de naturaleza infecciosa, como son la plaga bubónica y el cólera asiático, deberán clasificarse muy por detrás de la tuberculosis.*” 118 años después, la Organización Mundial para la Salud (OMS) informa que cada año ocurren más de **10 millones** de casos nuevos que sumados a los ya existentes afectaron en el año 2000 a **18.2 millones** de seres humanos de los cuales **3.5 millones** fallecieron por esta causa, la aparición del HIV complicó sin duda el escenario. La transmisión generalmente se da de persona a persona a través del esputo (aunque hay casos raros de TB congénita), la ingesta de leche contaminada con *M. bovis* sigue siendo un problema serio en regiones con hatos vacunos enfermos (vía gastrointestinal).

Al ser inhalados los bacilos vertidos a la atmósfera por el tosedor—portador, llegan a los bronquiolos y alvéolos a donde son “ingeridos” por los macrófagos, muchos bacilos son destruidos por ellos, pero si la cantidad es superior a las fuerzas de los fagocitos, estos se multiplican ocasionando un foco de *neumonía tuberculosa* primaria, la cual generalmente sana en pacientes con defensas adecuadas, dejando únicamente como recuerdo un foco parenquimatoso calcificado que se conoce como *nódulo de Ghon* (1866-1936), que cuando se acompaña de calcificación de los ganglios del hilio pulmonar integra el complejo de Ranke; se considera que tarda en sanar entre 6 y 9 meses y pasa con mucha frecuencia sin ser diagnosticada ya que existen pocos datos clínicos. Si las defensas no actúan adecuadamente, la carga bacteriana es exorbitante, la exposición es prolongada o alta la virulencia del *M. tuberculosis* involucrado la enfermedad sigue su curso, los macrófagos parasitados, pasan a los ganglios linfáticos (diseminación linfática) del hilio y mediastino (paratraqueales) llegando a ocasionar linfadenopatía masiva, de no detenerse ahí, pueden ingresar al torrente sanguíneo y la *bacilemia* permite el acceso del bacilo a todos los órganos, *sembrándose* en aquellos con ambiente favorable, quizá con tensión parcial de oxígeno elevada lo que explicaría porque generalmente se afectan los ápices pulmonares y rara vez el corazón o el bazo, *M. tuberculosis* es in vitro extraordinariamente resistente a la acción citotóxica de los intermediarios reactivos del oxígeno. Cuando la *siembra sistémica* es masiva, se produce la tuberculosis *miliar* (*L. millium* mijo = semilla pequeña, redonda, brillante, blanco amarillenta de una Gramínea de la India), si la bacilemia es “crónica” intermitente, entonces se originan focos extrapulmonares de larga evolución.

Hasta la fecha hay algunas cosas que no podemos explicar, por ejemplo un caso nuevo de TB ¿es consecuencia de otra infección o es la reactivación de un foco que quedó “dormido” por mucho tiempo después de un viejo contagio?, esto ha sido en realidad una discusión histórica, lo lógico es pensar que ambas cosas son factibles. Algunos bacilos pueden quedar inactivos pero viables en las profundidades de un granuloma y se reactivan por alguna alteración en el estado inmunológico del sujeto, podría ser también que no existiera una sola bacteria activa en el organismo después de esa primoinfección y que a no ser por la memoria inmunológica que esta ha dejado, el paciente completamente sano se contagie de una fuente distinta; por último el individuo podría nunca haber estado en contacto con bacilo alguno y en consecuencia sin “defensas” contagiarse, desarrollar primoinfección y evolucionar a caso activo florido.

Los contactos previos ocasionan un estado peculiar de inmunidad (memoria) que si bien no protegen absolutamente contra la infección, si son capaces de modificar la respuesta y esto es precisamente lo que se mide a través de la prueba del derivado proteico purificado (del inglés *purified protein derivative-PPD*) que generalmente se hace positiva a las tres semanas de una primoinfección, aunque pueden haber resultados “*falsos-negativos*” hasta en el 25% de sujetos con TB activa durante la evaluación inicial, y su utilidad depende mucho del nivel de endemicidad en la zona.

La única forma como realmente se puede intentar resolver esto, es conociendo las huellas digitales del DNA de cada cepa para poder determinar el origen de

la infección. Esto ya ha probado su utilidad para controlar brotes epidémicos del padecimiento cuando con precisión se puede identificar el origen del contagio; aún es difícil disponer de la tecnología para uso corriente.

La lesión tisular que desencadena el *M. tuberculosis* quizá dependa precisamente de esa *memoria inmunológica*. El hecho es que el *granuloma tuberculoso* (tuberculoma) ampliamente estudiado, es una lesión muy característica de la infección tuberculosa, aunque no exclusiva, el granuloma anular de etiología no infecciosa se presenta con lesiones casi idénticas. Lo forman células epiteloideas, linfocitos y las células gigantes de Langhans (1839-1915). Las enzimas destructoras de tejidos probablemente provenientes de los macrófagos “asesinados” ya sea por la acción de los propios bacilos o de los linfocitos T citotóxicos, ocasionan *necrosis caseosa* (L. *caseus* = queso) que al licuarse suele drenar a un bronquio, dejando una *caverna tuberculosa*, este es el mecanismo que explica la diseminación broncogénica a otras partes del pulmón, por otro lado, la respuesta inmunológica adecuada ocasiona fibrosis y calcificación aunque es posible que en sus profundidades persistan como ya se dijo anteriormente bacilos “dormidos” que pueden reactivarse incluso años después (postprimo infección). En algunas ocasiones la lesión inicial diagnosticada por medio de Rayos X es atelectasia pulmonar o derrame pleural.

Aproximadamente el 16% de los nuevos casos de TB comprometen sitios extrapulmonares lo que ocasiona dificultad diagnóstica. Aunque puede haber variaciones determinadas por los grupos estudiados la localización linfática ocupa el primer lugar (27.5 %) seguida de la pleural (23.4%), genitourinaria (9.5%), miliar (9.5%), ósea y articular (9.4%), meníngea (5.0%) peritoneal (3.8%) y sitios varios como la médula ósea (8.6%).

La TB miliar está íntimamente asociada a estados de inmunosupresión, incluyendo el HIV, alcoholismo y drogadicción, dado el compromiso multisistémico; las manifestaciones clínicas abigarradas dependen del grado de compromiso de los órganos afectados; el único hallazgo físico a la exploración característico de esta variedad es el *tubérculo o granuloma coroideo* que se detecta mediante el estudio de fondo del ojo.

Es estudio histológico de un granuloma con las características descritas y la demostración de BAAR hace muy sugestivo el diagnóstico de TB sin embargo el “estándar de oro” para confirmarle es el cultivo de *M.tuberculosis* que tiene sensibilidad de 81% y especificidad del 98.5% contra la sensibilidad del BAAR que no es de más del 70%, ya que otras Micobacterias como *M. avium intracelulare* y *M. smegmatis* pueden darle positivo en muestras de esputo y orina respectivamente. Se ha considerado que el casos de derrame pleural o peritoneal por esta causa, la medición de la actividad de la adenosin deaminasa en el líquido obtenido es muy sensible (80%) y altamente específico(100%) para detectar la presencia de *M. tuberculosis*, la biopsia peritoneal es un valioso recurso para establecer el diagnóstico.

Existen drogas como la isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin y etambutol que son excelentes recursos terapéuticos aunque no libres de toxicidad. La resistencia bacteriana es un problema serio y la erradicación de la TB que se pensó posible a mediados del siglo pasado se ha visto cada día más alejada por este fenómeno; es indispensable que el tratamiento inicial sea efectivo así como

los cercos epidemiológicos; todos los casos son de **notificación obligatoria** a las autoridades sanitarias para asegurar entre otras cosas el que el tratamiento no se abandone, los casos de *M. tuberculosis* resistente a ellas, deberán ser manejados por un experto.

M. africanum y *M. bovis* también ocasionan TB.

El bacilo de Calmette (1863-1933) y Guérin (1872-¿?) es una cepa **atenuada viva** de *M. bovis*. Después de 12 años y 223 subcultivos, estos investigadores franceses obtuvieron el “virus vacuna” (BCG) que se empleó a partir de 1921 como vacuna antituberculosa inicialmente por vía oral y actualmente parenteral. De entonces a la fecha se han administrado varios **billones** del producto, sin embargo lamentablemente este no confiere inmunidad absoluta aunque protege a los menores sobre todo de la formas posprimarias tempranas agudas como la meníngea. Si bien es muy segura, puede ocasionar TB en sujetos inmunosuprimidos y en los portadores de la muy rara (0.59 casos por millón de niños vacunados) *susceptibilidad mendeliana a la infección por Micobacterias*. Existe indudablemente (aunque muy remoto) el peligro de contaminación inadvertida con bacilos activos como sucedió en Lübeck, Alemania hace algún tiempo, y ocasionar un brote epidémico de TB catastrófico. Actualmente además de campañas de vacunación en 172 países alrededor del mundo, se emplea en el manejo de algunas neoplasias malignas como el melanoma y el cáncer superficial de células transicionales de vejiga. Es conveniente conocer la cepa con la que se trabaja porque cambian las características inmunogénicas entre ellas (cepas danesa, francesa, japonesa, etc.)

b. Micobacterias Patogénicas No Tuberculosas (MPNTB)

Aunque en general se les ha asociado a infecciones oportunistas en sujetos con inmunosupresión, actualmente se considera que pueden ocasionar infecciones de la piel y sistémicas como cualquier otro patógeno humano. Las que se aíslan comúnmente en la práctica clínica se resumen en la siguiente tabla.

Lesiones frecuentes ocasionadas por MPNTB

Micobacteria	Lesiones
<i>M. abscessus</i>	NS*, AS** EP***
<i>M. avium</i> (complejo)	NS* AS** EP*** sinovitis, fascitisosteomielitis, paniculitis, bacteremia
<i>M. chelonae</i>	NS*, AS**. Celulitis, infecciones por catéter, osteomielitis
<i>M. fortuitum</i>	NS*, AS**, úlceras, senos infectados, celulitis, erupción generalizada, meningitis, endocarditis, queratitis, osteomielitis, hepatitis, bacteremia.

<i>M. haemofilum</i>	NS*, AS**, pápulas, abscesos, vesículas, furúnculos, úlceras artritis séptica, osteomielitis, linfadenitis. EP***
<i>M. kansasii</i>	Papulo-pústulas, nódulos verrucosos, úlceras, celulitis, EP***
<i>M. scrofulaceum</i>	NS*, úlceras, AS** linfadenitis EP***
<i>M. ulcerans</i>	Úlcera de Buruli****
* nódulo subcutáneo,	
** abscesos.	
*** enfermedad pulmonar,	
****placa ulcerada y necrosada.	

Se les encuentra ampliamente distribuidas en cuerpos de agua, incluso los “potabilizados”, en la piel ocasionan lesiones granulomatosas asociadas con frecuencia a linfangitis nodular, algunas como *M. ulcerans* que ocasiona la úlcera de Buruli, cursan con placas necróticas, furúnculos y úlceras. Así mismo son capaces de producir tendosinovitis, infección pulmonar, meningitis osteomielitis, fascitis, artritis séptica, endocarditis, queratitis y hepatitis. Pueden contaminar heridas quirúrgicas y sitios de venopunción así como catéteres endovenosos, en pescadores con lesiones cutáneas, siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial. La clasificación de Runyon aglutina a todas, actualmente es indispensable considerarlas como posibles causantes de infecciones nosocomiales debiéndose extremar las precauciones de limpieza de todos aquellos recursos terapéuticos que están en contacto con agua como por ejemplo filtros, tinas de hidromasaje y equipos reciclables de diálisis. *M. chelonae* ha sido reportado como el causante de infección de tejidos blandos y bacteremia en pacientes en una unidad de hemodiálisis con contaminación del sistema de agua, otras han sido asociadas a peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, cuando afectan a enfermos con trasplante renal e inmunosupresión, pueden existir las lesiones cutáneas pulmonares y osteoarticulares sin fiebre, leucocitosis o linfadenitis.

Es indispensable tener en cuenta este tipo de agentes infecciosos, y no pensar que por aislar un BAAR se trata de TB, el cultivo y estudio taxonómico son indispensables y es aconsejable hacer biopsias para estudio histopatológico, las lesiones pueden ser un poco diferentes, pero lo que es idéntico es el parasitismo intracelular de las micobacterias.

La mayoría de las MPNTB son sensibles a minociclina, trimetroprim-sulfametoxazol, etambutol, rifampicina o claritromicina; e las de crecimiento rápido son resistentes a los agentes antituberculosos de primera elección.

c. *Micobacterium leprae*

La lepra (Gr. *lepra* = escamoso) ha ocupado un sitio especial en los relatos bíblicos, y sin duda la atención a quienes le han padecido ha estado íntimamente ligada a manifestaciones de caridad, bondad y amor al prójimo. Es una enfermedad

bien conocida, sin embargo se ignora mucho de ella, por ejemplo no ha sido posible obtener en cultivo artificial *M. leprae* aunque puede hacerse crecer en ciertos animales en el laboratorio; no se conoce con certeza la forma de transmisión y hay dudas acerca del tiempo de incubación el cual se supone puede ser de uno a muchos años aunque quizá sea de tres a cinco.

Aunque en 1873 Hansen (1841-1912) descubrió el bacilo en un leproso noruego no fue sino hasta mediados del siglo pasado en que ha avanzado vertiginosamente en su control sin embargo la OMS considero en el año 2000 que existían unos 640,000 casos, la mayoría de ellos en la India aunque sigue siendo endémica en otras partes del mundo. El bacilo de Hansen que también afecta a los armadillos y en primates no humanos por lo que se considera una zoonosis, se encuentra en altas concentraciones en las secreciones nasales de algunos enfermos e incluso en células de descamación de la piel intacta. Actualmente se cuenta con más evidencia de que el estado inmunológico del sujeto y la respuesta del mismo a la exposición de *M. leprae* determina las características clínicas, aunque aún existen muchas lagunas.

La lepra es una enfermedad crónica, granulomatosa y *multisistémica* que afecta principalmente la piel, los nervios periféricos y la mucosa del aparato respiratorio superior. Existen básicamente dos variantes en relación a la reacción granulomatosa que depende de factores genéticos e inmunológicos del hospedero. Una denominada macrofágica con abundancia de bacilos en las lesiones por lo que también se puede llamar *multibacilar*; y por cursar con granulomas superficiales (**lepromas**) se le conoce como “lepromatosa”, en esta variedad la inmunidad mediada por células está disminuida y tienen mal pronóstico (“lepra maligna”). La otra denominada epiteloide con muy pocos bacilos por lo que se llama *paucibacilar*, (*L. paucus* = poco) cursa con una o pocas lesiones cutáneas superficiales de dos a cinco centímetros de diámetro, secas, sin pelo, con anestesia y se le conoce como “tuberculoide”, la inmunidad está intacta y el pronóstico es mejor (lepra benigna). Entre ambos extremos existen variantes a las anteriores llamadas *dimorfas* o *límitrofes* con lesiones únicas o múltiples pero bien definidas semejante a las tuberculoideas pero con elevación central, de acuerdo con la predominancia pueden subdividirse en “límitrofes lepromatosas” y “límitrofes tuberculoideas”

En casos iniciales aún sin diferenciación se denominan *indeterminadas* en las cuales al igual que las límitrofes, se puede detener la enfermedad o evolucionar a cualquier forma.

El diagnóstico se hace por medio del estudio histopatológico de una lesión y del “jugo” de la misma que se obtiene a través de una pequeña “rajadura” o punción y raspado con la hoja del bisturí para hacer un frotis, dejar que seque y teñirlo con el método de Ziehl-Neelsen modificado.

En las tuberculoideas se produce infiltración linfocítica alrededor y dentro de las fibrillas nerviosas, los bacilos son escasos y hay células gigantes, y epiteloideas, así como histiocitos y linfocitos. En la lepromatosa, el espesor total de la dermis es reemplazando por tejido con abundantes bacilos, invasión de los anexos y destrucción de nervios periféricos, melanocitos, glándulas sebáceas y sudoríparas y los folículos pilosos. Los tejidos afectados básicamente son las células endoteliales, musculares y

de Schwann, también hay bacilos en el bazo, hígado, riñones pulmones y médula ósea; la formación de complejos inmunes puede ocasionar vaculitis y esta ocasionar eritema nodoso, iritis, neuritis, orquitis, linfadenitis, miositis, nefritis crónica y amiloidosis. La pérdida de la sensibilidad ocasiona lesiones asociadas que pueden ser graves.

El dapsone, la rifampicina y la clofazimina, han sido efectivos para el tratamiento aunque se han encontrado cepas resistentes pudiéndose emplear en esos casos ofloxacina, minociclina y claritomicina; los corticoesteroides y la talidomida ayudan a controlar algunas formas graves. El BCG parece proteger contra la enfermedad, desde 1998 se emplea en la India una vacuna obtenida a partir de

Micobacterium w. (Micobacteria no patógena llamada “w”), sin embargo dado el espectacular abatimiento de los casos activos, la profilaxis cada día parece ser menos importante, excepto en situaciones excepcionales. Las secuelas requieren de intervenciones quirúrgicas complejas.

Streptomicetaceae

En general las bacterias de esta familia, abundantes en suelos y aguas, con conocidas por la posibilidad de sintetizar a partir de ellas antibióticos, la estreptomycinina sin duda en su momento causó gran expectación. Se acepta en términos generales que no son patógenos, aunque esto es difícil de asegurarlo, dado lo cambiante de la taxonomía y el cada día más estricto escrutinio sobre los agentes causales de infecciones, no hay nada permanentemente escrito al respecto.

Gram negativos

Cocos y cocobacilos

Neisseriae

Este **género** pertenece a la **familia** de las Neisseriaceae que a su vez forman parte del **orden** de los Eubacteriales. Son bacterias Gram negativas y deben su nombre a Neisser (1855-1916) quien identificó al agente causal de la gonorrea en 1879; aerobios estrictos, se presentan habitualmente como diplococos (Gr *diplo* = doble + *kokkos* = grano) es decir en parejas y no es infrecuente encontrarlos en las mucosas respiratoria, genitourinaria y digestiva en sujetos sanos. Aún no se conoce con exactitud la forma como inician la infección ya que siendo residentes frecuentes de las superficie apical de los epitelios a los que colonizan se encuentran “pegados” a los mismos por medio de las llamadas “*adhesinas de las Neisserias*” (pili, Opa, Opc, P36) sin afectar al hospedero y súbitamente por razones desconocidas se pierde ese estado de convivencia para pasar de la adherencia superficial a la invasión de las células del huésped, su persistencia intracelular, transcitosis y salida. Seguramente en el futuro cercano echando mano de la biología celular, bioquímica, biofísica y aspectos genéticos podremos entender las interacciones entre las Neisserias y el hombre.

a. Neisseriae gonorrhoeae

La **especie** *N. gonorrhoeae* ocasiona una enfermedad endémica principalmente en adolescentes (530.3 por 100,000 entre 15 y 19 años aunque es imposible conocer

con certeza el número de casos por año) llamada *gonorrea* (Gr *gonē* = semilla o semen + *rhein* = fluir) que se trasmite principalmente por la actividad sexual no protegida y uretritis, proctitis, faringitis, conjuntivitis, epididimitis, prostatitis e infección o abscesos de las glándulas de Bartholin (1655-1738) y Skene (1838-1900); en cada día menor proporción se encuentran recién nacidos con conjuntivitis, perforación corneal, septicemia, artritis y meningitis ocasionada por contaminación al nacimiento.

Dado que hasta el 80% de los casos en las mujeres pueden pasar desapercibidos, es más frecuente encontrar en ellas complicaciones serias porque el tratamiento es tardío, una de ellas es la enfermedad pélvica inflamatoria y la esterilidad como secuela de la salpingitis gonocócica así como un buen número de embarazos tubarios. Entre el 0.5% y el 3% de los casos no tratados tempranamente, desarrollan bacteremia y enfermedad gonocócica diseminada (EGD) que se presenta con artritis migratoria, tenosinovitis asimétrica y dermatitis con máculas y pápulas que evolucionan a pústulas necróticas dolorosas asociadas a un componente hemorrágico. Es posible que se presente artritis purulenta pudiéndose aislar *N. gonorrhoeae* del aspirado articular hasta el 55% de las veces. Durante la primera mitad del siglo XX, el 25% de los casos de endocarditis bacteriana eran ocasionados por este diplococo, que parece tener predilección por la válvula aortica, actualmente es muy raro aunque no imposible que se presente llegando a requerirse la sustitución urgente de la válvula por insuficiencia severa, las vegetaciones pueden producir embolias.

La mayoría de los pacientes con EGD, niegan manifestaciones genitourinarias y muchísimos aseguran no haber tenido actividad sexual de riesgo, el hecho es que hasta en el 80% se puede aislar el gonococo de esas mucosas, tratándose con frecuencia de adolescentes menores de edad, la situación es un tanto complicada para efectuar un interrogatorio y exploración física adecuada, sin embargo en una era de manifiesta libertad sexual, el asunto siempre hay que considerarlo.

El gonococo es muy sensible a la penicilina, cefotaxima, ciprofloxacina, ofloxacina y doxiciclina. La aplicación oftálmica al nacimiento de gotas de nitrato de plata o ungüento de eritromicina es obligatoria y previene la conjuntivitis gonocócica neonatal. Es urgente que se informe adecuadamente a los jóvenes sobre los riesgos de la actividad sexual irresponsable y se abran los canales de comunicación adecuados para que los adolescentes puedan tener acceso a orientación y de ser necesario a tratamiento médico eficiente y oportuno, aunque se ha trabajado en el desarrollo de alguna vacuna aún no existe evidencia de la posibilidad inmediata de contar con ella; invariablemente y sin excusa deben notificarse los casos a las autoridades sanitarias.

b. *Neisseria meningitidis*

La meningitis cerebroespinal epidémica, sin duda es un padecimiento muy antiguo aunque dado a terminología variada tal como “fiebre manchada”, “fiebre cerebral” o “tifo disminuido” no permite ubicarlo en la historia con precisión sino hasta 1805 en que se le reconoció en un brote en Ginebra, Suiza. 82 años más tarde Weichselbaum aisló e identificó del líquido cefalorraquídeo (LCR) de varios pacientes un diplococo Gram negativo que se llamó *N. meningitidis*

(es conveniente recordar que otro agente causal de la meningitis bacteriana es *H. influenzae*). El *meningococo* ocasiona infección endémica en varias partes del mundo, particularmente en el llamado “cinturón meningítico” del África Central localizado entre los paralelos 8° y 16° de latitud norte que se extiende de Etiopía a Senegal y de vez en cuando se describen brotes serios en países desarrollados particularmente entre adolescentes que viven en condiciones de cierto hacinamiento (reclutas militares, internos universitarios, etc.). Se trata de una bacteria aerobia, con una cápsula que de acuerdo a la reactividad inmunológica de los polisacáridos que contiene ha hecho posible identificar por lo menos 13 serogrupos. También se han clasificado en base a las proteínas de su membrana externa y a sus lipooligosacáridos; los estudios genéticos han permitido conocer algunas características asombrosas pero preocupantes como el hecho de que puedan cambiar de serogrupo (por ejemplo de B a C o al revés) lo que hace que las vacunas puedan resultar ineficientes.

Así mismo se han reconocido desde hace algún tiempo, algunos meningococos sin cápsula y se pensó que eran inocuos, sin embargo hoy se sabe que la expresión capsular es variable y que la pérdida de la misma aumenta la capacidad de colonización de la nasofaringe, es decir que puede ¡cambiar de encapsulado a no encapsulado y en sentido contrario!

Los humanos somos el único reservorio natural y de entre el 5% al 10% portadores nasofaríngeos asintomáticos. Los serogrupos responsables por el 90% de las infecciones graves son A, B y C; la bacteria penetra la mucosa e ingresa al torrente sanguíneo ocasionando enfermedad sistémica pudiéndose aislar *N. meningitidis* de la sangre de hasta tres cuartas partes de los pacientes, pero la sepsis meningocócica o meningococemia sólo ocurre entre el 5% y 20% de los afectados y se caracteriza por petequias o rash purpúrico que puede evolucionar a púrpura fulminante, hipotensión, síndrome de Waterhouse (1873-1958) y Friderichsen (1886-¿?), caracterizado por la hemorragia aguda de las cápsulas suprarrenales e insuficiencia sistémica múltiple. También puede ocasionar neumonía, conjuntivitis, otitis media, epiglotitis, artritis séptica, uretritis, pericarditis y celulitis particularmente periorbitaria, enfermedades que también son ocasionadas por agentes etiológicos menos peligrosos y que podrían hacer que el clínico omitiera el diagnóstico con las consecuencias epidemiológicas tan graves que pueden llevar al no inicio oportuno de cercos sanitarios y en consecuencia la posibilidad de un brote epidémico. El diagnóstico rápido NO se hace con el cultivo de la bacteria ya que es de muy baja sensibilidad particularmente si se administró algún antibiótico, el método más rápido y seguro es la identificación de *N. meningitidis* por medio de la tinción de Gram en LCR, los aspirados articulares, las secreciones uretrales o incluso de la biopsia de lesiones cutáneas en las cuales se puede demostrar el agente causal hasta 45 horas después del inicio del tratamiento, existen algunos “kits” comerciales para detectar el antígeno polisacárido en el líquido espinal, son rápidos y específicos y permiten conocer el serogrupo causante, sin embargo pueden dar falsas negativas especialmente con cuadros ocasionados por meningococos del subgrupo B.

La penicilina es el antibiótico de elección, sin embargo en casos de epidemias la necesidad de varias dosis por vía intramuscular hacen poco práctico su uso por lo que se ha recomendado una dosis IM de cloranfenicol en suspensión oleosa. Para los contactos se administra de acuerdo a los esquemas sanitarios de cada país quimioprofilaxis con rifampicina, ciprofloxacina y ceftriaxona. Existen varias vacunas disponibles basadas en las características inmunogénicas de los polisacáridos capsulares aunque no ofrecen protección universal particularmente contra el serogrupo B por ello de acuerdo a la incidencia del padecimiento y al serogrupo responsable se debe adoptar el esquema correspondiente en cada zona, por ejemplo en el Reino Unido predomina el serogrupo C y se han incorporado a los esquemas de vacunación infantil vacunas conjugadas de ese serogrupo, en el “cinturón meningítico” deberán emplearse vacunas que protejan contra serogrupo A. A pesar de la buena respuesta al tratamiento, la mortalidad sigue siendo de entre el 9% al 12 % y hasta el 19% de los sobrevivientes tienen secuelas como incapacidades neurológicas, sordera o la pérdida de extremidades.

Este es un padecimiento de notificación obligatoria aún **antes** de su confirmación bacteriológica, basta con la sospecha clínica.

c. *Otras neisseria*

Existen otras especies como *N. lactamica*, *N. cinerea*, *N. polysaccharea*, *N. flavescens*, *N. subflava*, *N. sicca*, *N. mucosa* y *N. elongata*, también residentes habituales de la nasofaringe, consideradas de baja patogenicidad pero que pueden llegar a producir cuadros serios de meningitis, bacteremia, endocarditis, pericarditis, neumonía y conjuntivitis.

Branhamella catarrhalis

Es un diplococo Gram negativo, también conocido como *Moraxella catarrhalis* se ha considerado como parte de la flora normal del aparato respiratorio superior pero sin embargo además de ser una de las causas frecuentes de otitis media y sinusitis en menores de edad, en niños inmunosuprimidos llega a ocasionar cuadros muy graves de bacteremia, osteomielitis, artritis séptica, abscesos, conjuntivitis, meningitis y en ocasiones rash que se confunde con el ocasionado por el meningococo. En los adultos con padecimientos pulmonares crónicos ocasiona infecciones severas y es una de las causas más importantes de infecciones por y a nivel de los traqueostomas. Productor de s-lactamasa que lo hace resistente a la penicilina, es sensible a trimetoprim-sulfametoxazole, claritromicina, cefuroxima y eritromicina.

Haemophilus

Este **género** está formado por bacterias anaerobias Gram negativas de la **familia** *Brucellaceae*. Son varias las especies y entre ellas algunas cuentan con cápsula abundante en polisacáridos y otras sin ella. Sólo crecen en medios de cultivo con sangre, particularmente factores de la coagulación de ahí su nombre. Forman parte de la flora habitual del aparato respiratorio superior y son capaces de producir infecciones severas sobre todo en niños.

a. *Haemophilus influenzae*

Descubierto por Pfeiffer (1858-1945) entre 1889 y 1892 en el esputo de enfermos durante una epidemia de influenza en Europa se consideró durante algunos años como el responsable de dicha enfermedad hasta que en 1933 se determinó que esta es ocasionada por virus y que *H. influenzae* es sólo invasor secundario. Sin embargo en 1931 este cocobacilo capsulado se asoció a meningitis y otras infecciones purulentas identificándose por lo menos seis serogrupos (a-f) en base a los polisacáridos de la cápsula. El serogrupo b es el más virulento para el ser humano, sin embargo actualmente se conocen cepas no capsuladas y en consecuencia no tipificables que también son patógenas.

El *H. Influenza serotipo b* está presente hasta en el 80% de los seres humanos colonizando las vías aéreas superiores, es decir son parte de la flora habitual por lo que es de entenderse que pueden haber algunos factores genéticos que predispongan a la infección en algunos sujetos ya sea expresada por medio de afecciones respiratorias o bacteremia. Al igual que el neumococo (*E. neumonie*) es responsable de muchos casos de otitis media bacteriana y sinusitis aguda, así mismo al producir bacteremia puede ocasionar meningitis en niños menores de cinco años y artritis séptica. La epiglotitis es muy grave y llega a requerirse traqueotomía de urgencia o intubación rápida, también ocasiona neumonías severas y una variante muy grave del síndrome de Guillain (1876-1961) Barré (1880-1967) caracterizado por oftalmoplegia, ataxia y arreflexia (síndrome de Miller-Fisher).

Actualmente los antibióticos más efectivos son cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cloranfenicol y menopenem.

La primera vacuna disponible para empleo masivo contenía polisacárido capsular purificado (PCP), sin embargo por su baja eficacia se buscaron otras alternativas, existiendo actualmente las vacunas conjugadas HbOC (conjugada a CRM197 que es una toxina diftérica proveniente de una cepa mutante de *C. diphtheriae*), PCP-OMPC (conjugado a tres proteínas de la membrana externa de *N. meningitidis*), PCP-D (conjugado a toxoide diftérico) y PCP-T (conjugado a toxoide tetánico), desgraciadamente todas tienen diferencias inmunogénicas y sólo protegen contra el serotipo b. Invariablemente debe comunicarse a las autoridades sanitarias cualquier caso sospechoso.

El *H. influenzae* **no tipificable** también ocasionan otitis media en los niños, complican seriamente a la enfermedad pulmonar crónica particularmente si existe un cuadro viral agudo, ocasiona sepsis neonatal, endometritis, abscesos tubo-ováricos, salpingitis crónica conjuntivitis purulenta y con más frecuencia se asocian a bacteremia, osteomielitis, infecciones de injertos vasculares, artritis séptica y empiema.

Actualmente se acepta que hasta el 50% de las cepas produce beta-lactamasa por lo que la ampicilina que en los años setenta del siglo pasado era el antibiótico de elección, no es efectiva al igual que la amoxicilina y dado que con frecuencia se decide el tratamiento por lo menos de inicio de manera empírica, es conveniente que se incluya un antibiótico activo contra este y contra los que producen cuadros semejantes como el *H. influenzae* serogrupo b, *E. pneumoniae* y *M. catarrhalis*,

entre ellos se encuentra el trimetropin-sulfametoxazole, eritromicina-sulfisoxazole, fluoroquinolonas y algunas cefalosporinas de amplio espectro. En sujetos con deficiencia primaria de la síntesis de anticuerpos, es aconsejable el uso de preparaciones de inmunoglobulina.

El *H. influenzae* biogrupo *aegyptus* (bacilo de Koch-Weeks) ocasiona la **fiebre purpúrica brasileña** en menores de 1 a 4 años y está caracterizada por conjuntivitis purulenta seguida de fiebre, vómito, dolor abdominal, petequias, púrpura, necrosis periférica y colapso vascular, la mortalidad llega a ser hasta del 70%.

b. *H. parainfluenzae*

se aísla con cierta frecuencia de pacientes con infecciones respiratorias y de uretra, es capaz de infectar heridas que han estado en contacto con saliva humana (lamido). Algunas cepas son productoras de beta-lactamasa y en consecuencia resistentes a la mayoría de los antibióticos, la claritromicina es efectiva (hasta el momento).

c. *Haemophilus ducreyi*

El *chancroide* o *chancro blando* (Fr. *canker* de L. *cancer* = cangrejo) es una lesión genital o anal que se presenta de 2 a 7 días después de coito no protegido que inicia como pequeña pústula seguida de úlcera con bordes irregulares poco definidos, base exudativa de material purulento amarillo-grisáceo maloliente y **bastante dolorosa** la cual crece rápidamente. En ocasiones se encuentra más de una lesión “en espejo” a la inicial debida a *autoinoculación*. Se asocia a linfadenopatía inguinal, dolorosa generalmente unilateral que aparece de una a tres semanas después de la lesión inicial que en casos no tratados evoluciona frecuentemente a “bubón” (Gr. *boubōn* = ingle) que llega a supurar espontáneamente, existen algunas variables como el chancroide transitorio, el folicular, el “enano” que se asemeja a lesiones herpéticas, el gigante y el pseudogranuloma.

La tinción de Gram aunque útil no es con frecuencia concluyente porque la úlcera puede tener contaminación bacteriana secundaria. *H. ducreyi* requiere de un medio especial para crecer el cual generalmente no está disponible y aunque el cultivo establece el diagnóstico definitivo no es de empleo común, y este se debe hacer por exclusión de otras enfermedades de transmisión sexual como son sífilis, herpes genital y linfogranuloma venéreo. Es muy sensible a azitromicina, ciprofloxacina (contraindicada en menores de 18 años y embarazadas), eritromicina y ceftriaxona. Aproximadamente el 10% de quienes le padecen cursan también con sífilis o herpes genital. Deben notificarse los casos a las autoridades sanitarias.

d. Otras especies de *Haemophilus*.

Son mucho menos patógenos que los anteriores, entre estos de encuentran *H. arophilus*, *H. paraprophilus*, *H. parahaemolyticus* y *H. segnis*, ocasionan artritis séptica, otitis, sinusitis, epiglotitis, meningitis y endocarditis bacteriana, son sensibles a cloranfenicol, aminoglicósidos y cefalosporinas de tercera generación.

Brucella

En 1887 Bruce (1855-1931) identificó como la causa de la llamada “fiebre del Mediterráneo” que diezma al personal naval de guarnición en la Isla de Malta un microorganismo al que llamó *Micrococcus melitensis*. El problema era tan serio que el Almirantazgo británico formó una comisión expreso para identificar el mecanismo de transmisión lo que resultó en uno de los grandes avances de la epidemiología mundial cuando en 1905 se identificó como la causa el consumo de leche cruda de cabras aparentemente sanas pero contaminadas con *M. melitensis*, bastó evitar el consumo del producto sin hervir para que se abatiera importantemente.

a. Las Brucellas

Son un **género** de la **familia** de las Brucellaceae, cocobacilos Gram negativos, agrupados en parejas o cadenas cortas y se encuentran **especies** patógenas humanas en cabras y ovejas (*B. melitensis*) en el ganado bovino (*B. abortus*) en los cerdos (*B. suis*) y en los perros (*B. canis*). *B. neotomae* y *B. ovis* afectan a roedores y carneros respectivamente pero no al hombre,

La **brucelosis** (fiebre de Malta, fiebre del Mediterráneo, fiebre de Gibraltar, fiebre de Constantinopla, fiebre gástrica intermitente o fiebre ondulante) es una **zoonosis** (Gr. **Zōo** = animal + **nosos** = enfermedad) es decir enfermedad animal que puede ser transmitida al hombre que actúa en este caso como huésped accidental. Se puede adquirir por contacto directo con animales infectados, consumo de productos lácteos no pasteurizados o hervidos y el manejo descuidado de muestras de laboratorio.

Las *brucellas* son parásitos intracelulares, los histiocitos afectados llegan a los ganglios linfáticos y ahí liberan bacterias que se introducen al torrente sanguíneo a través del cual se distribuyen preferentemente a órganos del sistema retículo endotelial (ganglios linfáticos, bazo, hígado y hueso) en donde forman **granulomas** que cada vez que se rompen liberan más brucelas y con el tiempo se las localiza en músculo esquelético, vías genitourinarias (orquiepididimitis y prostatitis), nervio óptico, la piel, tejidos blandos, pulmones y sistema cardiovascular, además de fiebre y ataque al estado general, el compromiso de varios órganos hace factible encontrar ulceraciones del aparato digestivo (excepcionalmente sangran), abscesos esplénicos o esplenomegalia, hepatomegalia, osteomielitis, tenosinovitis, bursitis, espondilitis, endocarditis y artritis (muy frecuentemente en la articulación sacroiliaca) la cual puede deberse más a origen inmunológico que por la acción directa de las bacterias.

Aunque el diagnóstico **preciso** siempre se hará a través del cultivo de *Brucella* (hemo y mielocultivo) no siempre se logra ya que sólo son positivos entre 32 % y 92%), es decir la sensibilidad del cultivo únicamente es baja, por lo que se prefiere en lo cotidiano recurrir también a las pruebas serológicas con lo que aumenta la sensibilidad de la evaluación diagnóstica a 95%. Se cuenta con la de rosa de Bengala muy útil para el diagnóstico rápido, la de aglutinación en tubos útil para confirmar casos agudos pero ocasionalmente puede dar falsos negativos

(infección muy temprana o crónica) o falsos positivos (infecciones por *F. tularensis*, *V. cholerae*, *Y. enterocolitica* y *S. urbana*), la de Coombs antibrucela es preferida para detectar casos crónicos pero desgraciadamente laboriosa y cara, también se emplean la inmunofluorescencia indirecta y el ensayo inmunoenzimático (ELISA), problema relativo es el que con la serología no es posible determinar con exactitud la especie responsable.

Si bien el hemocultivo a menudo es negativo (hay que esperar por lo menos 14 días antes de considerarle así), el aspirado y la biopsia de médula ósea son útiles, del cultivo del primero se aísla la *Brucella* responsable y en el segundo es posible encontrar granulomas.

La fiebre de Malta o de Río Grande como se le conocía en México desde el siglo XIX responde bien a la administración combinada de doxiciclina y rifampicina por tres semanas como mínimo, también lo hace a la estreptomycin, tetraciclinas y el trimetoprim-sulfametoxazol, aunque rara vez, al inicio del tratamiento puede presentarse una reacción semejante a la que ocasiona en algunos casos la aplicación de penicilina en sujetos con sífilis temprana excepcionalmente es tan grave que requiera de la administración de corticoesteroides. Existen algunas vacunas disponibles (inactivadas, con cepas atenuadas o subcelulares) ninguna ha sido empleada de manera universal ya que los resultados son inconsistentes. Se ha considerado a las *Brucellas* un arma biocriminal aunque nunca se ha demostrado su empleo con esos fines. Cualquier caso sospechoso siempre debe ser comunicado a las autoridades sanitarias y la forma de acabar con el problema más que la vacunación es la mejoría de las condiciones de salud de los hatos ganaderos y particularmente la pasteurización de la leche.

Bordetella

Se trata de un **género** que originalmente se incluía dentro del *Haemophilus*, pero como no siempre requiere de medios de cultivo con sangre se optó por su separación. Las **especies** que le conforman son *B. pertussis*, *B. parapertussis* y *B. bronchioseptica*.

Bordet (1870-1961) y Gengou (1875-1957) le aislaron en 1906. No existen casos comunicados de afectación de otro sitio que no sea la mucosa respiratoria superior, el cirujano excepcionalmente tiene que intervenir en su manejo, aunque debe conocerle entre otras cosas para coadyuvar a que sus hijos cuenten con un esquema de vacunación completo.

Francisella

Este es un **género** que se encuentra en transición taxonómica, son cocobacilos Gram negativos intracelulares capaces de sobrevivir en agua, tierra y animales muertos. La inhalación de aerosoles (incluyendo el agua que salpica un perro contaminado al sacudirse) y el contacto con conejos, liebres, roedores, ardillas, ratones de campo, la ingestión de carne mal cocida contaminada o agua, el arañeo de gatos portadores o mordidas, incluso el rascado después de manejar animales enfermos, ocasiona la enfermedad en el hombre al igual que el piquete de insectos

vectores como las pulgas, moscas mordedoras, chinches, jejenes, etc., por lo que se trata de una zoonosis. La transmisión de humano a humano se da aunque no parece ser de gran importancia clínica.

Existen las **especies** *Francisella tularensis* y *Francisella philomiragia*. *F. tularensis* a su vez tiene tres biovariedades. Como se mencionó esto se encuentra en cambio permanente.

Ocasionan la llamada **tularemia**, también conocida como enfermedad de Ohara, y esta se puede presentar como un ligero cuadro gripal o como choque séptico y muerte, existen 6 síndromes asociados a este agente infeccioso (1) úlcero-glandular, (2) glandular, (3) tifoidal, (4) neumónico, (5) orofaríngeo, y (6) oculoglandular, parece ser que la vía de contagio es la que determina el cuadro resultante. El periodo de incubación va de dos días a dos semanas y la manifestación ulceroglandular que caracteriza al 80% de los casos se acompaña de además de ataque al estado general, escalofríos, fiebre y cefalea de una pústula ulcerada que evoluciona a una escara necrótica, acompañada de linfadenopatía regional dolorosa y ocasionalmente con linfangitis. El 10% cursan con linfadenopatía de localización única o múltiple sin lesiones cutáneas y se confunde el diagnóstico con infección por *Bartonella* (rasguño de gato), linfogranuloma venéreo, linfadenitis estafilo o estreptocócica, infección por hongos, plaga, linfoma o metástasis ganglionar. Menos del 5% presentan orofaringitis que puede cursar con úlceras y no responde rápidamente a la ampicilina o penicilina como sucede con otro tipo de infección. La conjuntivitis resulta por que salpique sangre al ojo por ejemplo al aplastar una chinche contaminada y la tifoidal aunque muy rara además de ataque al estado general, evoluciona a choque séptico y llega a desencadenar coagulación intravascular diseminada. La neumonía tularémica puede originarse por inhalación o consecutiva a bacteremia. Quienes manejan animales o muestras de laboratorio se encuentran en riesgo de adquirirla.

F. tularensis no se aísla con facilidad, la biopsia de ganglios es poco concluyente y puede hacer que confunda con las lesiones ocasionadas por *Micobacterias* ya que forman granulomas, esto obliga a que se realicen pruebas serológicas.

La estreptomomicina y otros aminoglucosidos son antibióticos de elección, seguido de las fluoroquinolonas, también parecen ser útiles la eritromicina, rifampicina, cloranfenicol, levofloxacina y ciprofloxacina. Se ha considerado la posibilidad de ser empleadas para acciones de guerra bacteriológica (o bioterrorismo)

Otros cocobacilos.

Pasteurella multocida y *canis* habitualmente se aíslan de heridas por mordeduras de perros, gatos, etc. Muy ocasionalmente se encuentran casos de meningitis e infecciones pulmonares, es sensible a la penicilina.

Kingella kingae se ha aislado en casos de bacteremia, lesiones de piel y en huesos con osteomielitis. Es sensible a penicilina, cloranfenicol y gentamicina.

Actinobacillus se aíslan de la boca de muchos animales domésticos y produce heridas infectadas por esta bacteria. El *A. actinomycetemcomitans* ocasiona periodontitis destructiva en algunos adolescentes y puede llegar a endocarditis. Son sensibles a la penicilina.

Enterobacteriaceae

Esta **familia** de bacterias Gram negativas, es amplísima y muy heterogénea, algunas son patógenas intestinales, otras colonizan este segmento del tubo digestivo y sólo ocasionan problemas fuera de él. Es tan amplia que taxonómicamente hay dificultades para su clasificación y algunas están pendientes de ello, por eso se emplea también el agrupamiento en “**tribus**” (Gr. **phylon** = tribu, raza) que a su vez incluyen a **géneros**, conformados por muchas **especies**.

Tribus y géneros de Enterobacteriaceas patógenas

Tribus	Género
Citrobactereae	Citrobacter
Edwardsielleae	Edwardsiella
Erwinieae*	Erwinia
Escherichieae	Escherichia
	Shigella
Klebsielleae	Klebsiella
	Enterobacter
	Hafnia
	Serratia
Proteeae	Proteus
	Morganella
	Providencia
Salmonelleae	Salmonella
Yersinieae	Yersinia
Aún sin tribu	Buttiauxella
	Cedecea
	Ewingella
	Kluyvera
	Tatumella
	Rahnella
	Aún sin género *solo en plantas

Son la causa del 80% de las infecciones por Gram negativos y responsables del 30% de los casos de septicemia, de dos terceras partes de las gastroenteritis y tres cuartas partes de las urinarias, hasta 1992 eran responsables de la mayor parte de las infecciones nosocomiales, pero actualmente sólo lo son de aproximadamente el 25%, habiendo sido desplazados por Gram positivos y hongos.

Contienen tres antígenos O (somático) al igual que la mayoría de los Gram negativos, H (flagelar) y K (capsular), aún no se determina con exactitud el mecanismo de acción de muchos; comparten con otras bacterias Gram negativas la capacidad de adherirse a las superficies mucosas con un elemento semejante a las *Neisseriae* (pili o fimbrias), algunas producen toxinas, se conocen citotoxinas, hemolisinas y enterotoxinas en la mayoría existen variedades como por ejemplo

alfa y beta hemolisinas, el exacto papel que juegan en la etiopatogénia no se conoce en todos los casos y sigue siendo un terreno fértil de investigación microbiológica.

A través de la excreción de *siderofora*, *aerobactina* y *enterobactina* quelantes del hierro se allegan la cantidad requerida para sobrevivir y ciertamente parece ser que esto determina en algo su virulencia, la vía alterna para obtener este propósito la encuentran en la producción de hemolisina que a través de la destrucción de los glóbulos rojos genera un ambiente rico en hierro.

Así mismo cuentan con *plásmidos* es decir inclusiones intracelulares con función genética que determina junto con la producción de beta lactamasa, el rápido desarrollo de resistencia a los antibióticos.

De todo lo anterior se desprende con facilidad porque estos microbios son enemigos formidables del ser humano.

a. Tribu Citrobactereae

Citrobacter

Este **género** incluye las **especies** *C. amalonaticus*, *C. diversus* y *C. freundii*, se parecen a las *Salmonella* y se le asocia con infecciones nosocomiales, especialmente afectan en sujetos con gran debilidad el aparato urinario y las vías respiratorias, se han asociado a meningitis y abscesos cerebrales en neonatos y las tres especies ocasionan endocarditis y bacteremias hospitalarias.

b. Tribu Edwardsiellae

Edwardsiella

Este **género** incluye a las **especies** *E. tarda*, *E. hoshinae* y *E. icaluri*, sólo la primera ha sido asociada a infección en humanos ya sea en brotes de gastroenteritis o con bacteremia, abscesos hepáticos, meningitis e infecciones de tejidos blandos.

c. Tribu Escherichieae

Escherichia coli

Tiene muchas cepas, es el principal agente etiológico de la diarrea del viajero y de en brotes explosivos en niños. Son literalmente **“enteroagresivas”** (enterotoxigénicas) y su actividad en general se limita a la superficie mucosa, las evacuaciones son acuosas y se semeja al cólera. Otras cepas son **“enteroinvasivas”** porque invaden las células de la propia mucosa y generan respuesta inflamatoria seguida de destrucción de la mucosa intestinal que se manifiesta clínicamente por diarrea tipo disenteriforme con evacuaciones sanguinolentas y abundantes leucocitos. En 1982 se identificó por primera vez un brote por ingerir carne contaminada de hamburguesas mal cocinadas aislándose una cepa llamada 0157:H7 (y en otros brotes variedades como la 0113:H21 y O6:H1) que produce la citotoxina “Shiga” (por su semejanza a la de la *Shigella dysenteriae*) que **no** ocasiona inflamación ni invasión entérica pero que es en mayores de 50 años particularmente agresiva presentando

colitis isquémica grave, también puede ocasionar el síndrome urémico-hemolítico, la causa más común de insuficiencia renal en niños.

La presencia de *E.coli* en el intestino se puede deber a colonización, pero la misma en el trayecto urinario sólo se entiende como infección que puede manifestarse desde una simple uretritis sin complicaciones hasta pielonefritis y sepsis catastrófica si se asocia a alguna obstrucción al flujo urinario. La típica *E. coli* uropatogénica además de las fimbrias forzosamente debe tener otras características aún no identificadas que les permite desarrollarse en ese medio ambiente, llama la atención por ejemplo que la mayoría de las cepas aisladas son del grupo 0 (O4, O6, O75) sin embargo aún no es posible explicar el porque de su marcada preferencia por el urotelio. En contraste, las infecciones respiratorias parecen ser oportunistas y se suman a otros organismos Gram negativos que ocasionen problemas similares. Las bacterias pueden llegar por vía hematogena, pero también ser por aspiración de secreciones de las vías aéreas superiores colonizadas a su vez por la posible afectación del estómago y una diseminación faríngea retrógrada, en esto seguramente interviene la fibronectina que recubre a la mucosa del aparato respiratorio superior y es “atrapadora” (receptora específica) de muchas bacterias, incluso las Gram positivas. En condiciones de desventaja, aparece en la saliva una proteasa que destruye el recubrimiento de moco dejando un “nicho” a través del cual la mucosa se coloniza con bacterias Gram negativas, lo que es potencializado por la presencia de cuerpos extraños como sondas nasogástricas o cánulas endotraqueales a lo que se puede sumar disminución del reflejo tusígeno quedando el campo propicio para la aparición de neumonía por estas bacterias, esto explica porque más que tratarse de un problema no hospitalario, se considera como infecciones nosocomiales, aunque en pacientes con diabetes mellitus, alcoholismo y obstrucción pulmonar crónica aún estando en su hogar son consideradas como infecciones muy serias.

Además de los *Streptococos* del grupo B, en recién nacidos son causa frecuente de meningitis particularmente con *E. coli* K1; la bacteremia es muy rara y se debe al magnífico filtro que es el sistema portal, si se llega a presentar septicemia esta en general se asocia a problemas urológicos por lo que no llama la atención que las cepas que se aíslan en sangre sean semejantes a las urinarias y ciertamente pueden ocasionar choque, coagulación intravascular diseminada (CID) y pérdida del complemento (descomplementación), esto se atribuye a la acción de endotoxinas.

Un mecanismo semejante sigue la bacteremia asociada a la presencia de catéteres endovenosos y tubos traqueales, gástricos y urinarios que puede ocasionar infecciones tales como artritis sépticas, endoftalmítis, tiroiditis supurativa, abscesos intrabdominales, peritonitis bacteriana espontánea, abscesos hepáticos y cerebrales, endocarditis, osteomielítis, prostatitis y tromboflebitis.

Shigella

Los humanos somos el único “reservorio” del género *Shigella* agente bacteriano que ocasiona la gran mayoría de los cuadros diarreicos con heces sanguinolentas y aunque en menor proporción de las evacuaciones explosivas con heces acuosas. Se conocen cuatro **especies** con 38 serotipos y varios subtipos y aunque ocasionan 250 millones de casos con 650 mil muertes al año, es excepcional que cursen con

complicaciones que requieran de la participación del cirujano (megacolon tóxico, perforación intestinal o prolapso rectal).

d. Tribu Klebsielleae

Klebsiella

Este **género** agrupa las **especies** *K. pneumonia*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis* y *K. oxytoca*. Se distinguen con la tinción de Gram por ser muy grandes lo que se debe a la cápsula prominente lo que le hace contar con más de 70 serotipos de antígeno K y es a su vez un factor que incrementa la virulencia porque impide la fagocitosis y retarda la llegada de los leucocitos al sitio de la infección.

K. pneumoniae ocasiona la temida neumonía lobar especialmente grave entre los alcohólicos, fumadores crónicos y diabéticos, padecimientos que debilitan las defensas de quienes les padecen. La lesión pulmonar es de naturaleza necrótica, inflamatoria y hemorrágica, el esputo es como “gelatina de grosella” y en los rayos X la lesión se aprecia como de un lóbulo inflamado con el signo característico de la fisura en arco. Existe una marcada tendencia a la formación de absceso, cavitación empiema y adherencias pleurales, la mortalidad es elevada.

Desde luego existen cuadros pulmonares menos graves y con cierta frecuencia causa infección urinaria y bacteremias (casi la misma proporción que *E. coli*). Puede ocasionar colangitis e infección de heridas quirúrgicas, así mismo se ha asociado a catéteres endovenosos, tubos de traqueostomía y sondas urinarias. El resto de las especies ocasionan en mucho menos proporción infecciones respiratorias.

K. rhinoscleromatis ocasiona el **Rinoscleroma** una enfermedad granulomatosa de las vías aéreas superiores con invasión ósea y obstrucción con la característica presencia de histiocitos grandes que se conocen como células de Mikulicz (1850-1905). *K. ozaenae* probablemente es el agente causal de una rinitis crónica atrófica que cursa con destrucción de la mucosa nasal y drenaje nasal fétido.

El problema de manejo de las infecciones por *Klebsiella* es que dada su virulencia requiere de tratamientos agresivos y a menudo con varios antibióticos, la mayoría de las veces de cefalosporinas con aminoglicósidos aunque algunas con sensibles a estreptomina, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazole, que deben administrarse en ocasiones por varias semanas.

Enterobacter

Este **género** agrupa a las **especies** *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. agglomerans*, *E. gergoviae*, *E. sakzakhii* y *E. hormaeche*. Son patógenos oportunistas que rara vez ocasionan enfermedad en el humano, sin embargo colonizan a pacientes hospitalizados, en especial los tratados con antibióticos y particularmente con quemaduras, heridas quirúrgicas, catéteres urinarios y en especial a diabéticos con pies infectados o úlceras. Ocasionalmente son los que ocasionan brotes epidémicos de catéteres endovenosos infectados y a través de las manos del personal médico se extienden prácticamente de manera incontenible si no se tienen los cuidados necesario con las medidas habituales del manejo de fomites y las medidas

elementales de lavado de manos. Son verdaderamente difíciles de atacar ya que presentan resistencia a muchos antibióticos quizá con la excepción de imipenem y de gentamicina, aunque ya hay muchas cepas también resistentes a estos.

Hafnia

H. alvei es la única **especie** de este **género** y es causante de infecciones nosocomiales tan temibles como las ocasionadas por *Enterobacter* dado que también son muy resistentes a la acción de la mayoría de los antibióticos.

Serratia

Aunque este **género** agrupa a varias **especies**, sólo *S. marcescens* ha sido rutinariamente asociada a enfermedades en el humano, sin embargo existen algunas comunicaciones de infecciones por *S. liquifaciens*, *S. rubidaea* y *S. odorifera*. A diferencia de otras Enterobacteriaceae, colonizan más al aparato respiratorio y el trayecto urinario que al aparato digestivo. Afectan con frecuencia a drogadictos que emplean la vía endovenosa habiéndose reportado como el agente causal hasta del 14% de las endocarditis en estos grupos y osteomielitis muy severas, atacan a pacientes oncológicos y causan celulitis en sujetos en diálisis peritoneal o hemodiálisis. Se les ha aislado de soluciones de cloruro de benzalconio un antiséptico ampliamente empleado, lo que explica porque complican la administración intravenosa de medicamentos o incluso ocasiona artritis séptica después de punciones intrarticulares diagnósticas o terapéuticas. Son resistentes a varios antibióticos, sin embargo la amikacina parece ser de utilidad al igual que las quinolonas y antibióticos beta lactámicos de nueva generación.

e. Tribu Proteeae

El **género** *Proteus* se conforma con las **especies** *P. vulgaris*, *P. mirabilis* y *P. myxofaciens* y tienen la tendencia muy especial a infectar el aparato urinario ya que cuentan con una enzima denominada ureasa que alcaliniza la orina y coadyuva a la formación de cálculos que además de bloquear el flujo normal de la orina, conservan en su interior verdaderos nidos bacterianos que perpetúan la infección y con el tiempo ocasionan la destrucción del parénquima renal, el Ph urinario elevado en sí mismo daña a los túbulos renales. También pueden ocasionar infecciones de heridas quirúrgicas, neumonía y septicemia. El tratamiento es difícil, la amikacina es útil, con frecuencia se requiere de los nuevos beta lactámicos y quinolonas.

Los demás miembros de este tribu no parecen tener gran importancia clínica (! aunque en esto nunca se sabe que traerá el futuro!).

f. Tribu Salmonelleae

En ella ha habido una verdadera revolución taxonómica (Gr. **taxis** = ordenar de acuerdo a línea y rango + **nomos** = ley), la actual posibilidad de estudiar el ADN orienta a clasificarles en una sola especie *S. choleraeuis* y a partir de ella en siete subgrupos que a su vez contienen muchos serotipos y es a ellos a los que se refiere la nomenclatura más que a especies, por ello, de manera “purista” deberíamos llamar por ejemplo a *S. tiphy*, *S. choleraeuis* (grupo I) serotipo *typhi*.

En la práctica será difícil hablar de serotipos en lugar de especies, sin embargo hay que recordar esto ya que en el futuro podría aceptarse un cambio taxonómico mayor, lo que si vale la pena tener presente es el que el serogrupo I contiene casi todos los serotipos patógenos para el ser humano y que la clasificación se basa en los antígenos somático (O) de superficie (Vi) y flagelar (H), por comodidad los serotipos se llaman de acuerdo a por ejemplo sitios en donde se identificaron (*S. dublín* y *S. arizona*), para fines prácticos se considera pertinente agruparles en Salmonellas tifoideas y no tifoideas.

Las **tifoideas** son *S. tiphy* y *S. paratiphy*, sólo afectan al hombre que se contagia por la ingestión de agua o alimentos contaminados con heces humanas o por portadores asintomáticos que desde el punto de vista epidemiológico constituyen un riesgo mayor. Las fiebres tifoidea y paratifoidea (fiebre entérica) son un problema de salud pública ya que se considera que ocurren en el mundo entre 12 a 33 millones de casos por año, encontrándose en gran riesgo los portadores de alguna inmunosupresión (SIDA) y con bloqueo reticuloendotelial como sucede en hemoglobinopatías, paludismo, esquistosomiasis, bartonelosis e histoplasmosis. La bacteria penetra en la mucosa intestinal y a través de un mecanismo complicado que a pesar de haber sido muy estudiado es aún poco entendido, llega a la sangre y ocasiona bacteremia precedida por un cuadro diarreico de hasta seis días de evolución con la característica muy orientadora de que se encuentran leucocitos en las heces. Cuatro semanas más tarde sin tratamiento oportuno puede presentarse perforación y/o hemorragia intestinal con hiperplasia, ulceración y necrosis del tejido linfático del ileon terminal o placas de Peyer (1653-1712), también se puede asociar a pericarditis, orquitis, abscesos esplénico y hepático.

El diagnóstico se hace con el cultivo de *S. typhi* y *S. parathyphi* que se pueden obtener de sangre, médula ósea (90% de sensibilidad) las heces, orina, secreción gástrica e incluso de las biopsias en sacabocado de las lesiones cutáneas, la reacción de Widal muy empleada por algunas escuelas, no es suficientemente específica.

Las **no tifoideas** son legión sin embargo las más conocidas son *S. enteritidis* y *S. typhimurium* y la infección que producen está íntimamente ligada a la ingesta de alimentos contaminados, particularmente de carne y huevos de pollo, en algunas culturas se acostumbra darle a los niños la yema del huevo cruda, ocasionando incluso casos fatales; otros productos son otras carnes y la leche no preparados adecuadamente, actualmente es posible que se presenten brotes en muchos sitios distantes los unos de los otros dado que hay cadenas que distribuyen alimentos como helados y hamburguesas preparados en centros regionales a cientos de puntos de venta al menudeo. Los menores y ancianos al tener un estado de “inmunidad disminuida” son particularmente susceptibles a pequeñas cantidades de estas bacterias, algunas mascotas como tortugas, serpientes o iguanas son portadoras de salmonelas potencialmente peligrosas Al igual que las tifoideas, las no tifoideas atraviesan el epitelio intestinal e interactúan con los macrófagos y linfocitos de las placas de Peyer las cuales se agrandan e incluso pueden llegar a la necrosis ocasionando un cuadro clínico de “pseudopendicitis” al que ¡todos los cirujanos conocen y temen!; aunque no muy frecuentemente puede complicarse con bacteremia (menos del 5%)

En casos de tifoidea y paratifoidea, el cloranfenicol sigue siendo de elección, sin embargo la aparición de serotipos resistentes ha generado un verdadero problema, actualmente se emplean también amoxicilina, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación. En el caso de la salmonelosis no tifoidal, es conveniente mantener el balance hidroelectrolítico ya que habitualmente es un proceso autolimitado, el sobre de hidratación oral distribuido ampliamente por la OMS es excelente, sin embargo en neonatos y mayores de 50 años, aquellos con manejados con inmunosupresores, portadores de patología mural o valvular cardiaca, prótesis valvulares o vasculares, deben recibir manejo antibiótico incluso prolongado.

En casos con osteomielitis u otros focos de infección el tratamiento debe ser individualizado pero sin olvidar la pobre penetración de los antibióticos en este tipo de lesiones.

El estado de portador asintomático genera un problema de tratamiento particularmente si existen problemas vesiculares o renales y estas en sí pueden requerir manejo quirúrgico (colecistectomía).

g. Tribu Yersinieae

El único **género** que agrupa es el de la *Yersinia* y deben su nombre a Yersin (1863-1943) quien en 1894 aisló en cultivo puro al agente causal de la plaga bubónica. Agrupa a las **especies**, *Y. pestis*, *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* y *Y. kristensenii* que afectan a primariamente a roedores, cerdos, pájaros y al ser humano como huésped accidental (zoonosis).

Y. pestis es verdaderamente letal y aunque latente es siempre de gran preocupación para las autoridades sanitarias mundiales ya que prácticamente en todos lados se han identificado más de 230 especies o subespecies de roedores silvestres (como ardillas y topos) portadores, la transmisión se hace por piquete de sus pulgas; al hombre y se comunican casos aislados al año en los cinco Continentes así como brotes en zonas de conflictos como Mozambique, Zambia, Malawi y Zimbabwe.

Del sitio del piquete donde la pulga regurgita la sangre contaminada, estas bacterias Gram negativo migran siguiendo los linfáticos superficiales hacia los ganglios regionales en donde se produce destrucción de la arquitectura normal con necrosis hemorrágica y existen altísimas concentraciones extracelulares de *Y. pestis*; son muy dolorosos pero casi siempre con la piel intacta, se les llama “bubones” de ahí el nombre de “**peste bubónica**”, no es infrecuente la que se presente además bacteremia y en consecuencia lesiones necróticas purulentas y hemorrágicas en muchos órganos.

En casos más graves no hay compromiso ganglionar, pero de inicio las bacterias circulan abundantemente en la sangre en donde se les puede identificar en el frotis por medio de la tinción de Gram, a esta variedad se le llama “**peste septicémica**”, se presenta CID y alteraciones mentales y es probable que este involucrada una endotoxina no identificada. Cursa con lesiones purpúricas de la piel que se necrosan y gangrenan de donde se derivó el temible nombre de “muerte negra”, la mortalidad llega a ser hasta del 33% a pesar de tratamiento adecuado.

La diseminación hemática permite la llegada de *Y. pestis* a los pulmones en donde ocasiona consolidación, bronconeumonía y cavitación con esputo purulento

abundante en esta bacteria lo que hace muy peligrosa a la “**plaga neumónica**” ya que la transmisión se puede hacer de persona a persona sin mediar el vector, es fatal en menos de 24 hrs., sin tratamiento adecuado.

Aunque rara vez ocurre, puede existir “**plaga meníngea**” y se observan las bacterias en frotis de líquido cefalorraquídeo.

La punción-aspiración de un bubón y el estudio del frotis de lo obtenido establece el diagnóstico ya que la tinción de Gram muestra *Y. pestis* en abundancia.

La estreptomycinina es el antibiótico de elección, ocasionalmente se han empleado tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazole. Los bubones habitualmente involucionan sin problema pero ocasionalmente fluctúan y requieren de drenaje quirúrgico. Cualquier caso sospechoso particularmente en áreas rurales debe notificarse urgentemente a las autoridades sanitarias. No hay disponibilidad universal de vacuna ni esta es realmente efectiva. Existe la posibilidad de su empleo como arma biológica.

Y. enterocolitica, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. intermedia* contienen a su vez varios serotipos y se asocian a gastroenteritis ocasionada por ingesta de alimentos o agua contaminados y más rara vez por contacto con animales algunos de ellos doméstico por lo que debe considerarse como zoonosis, existen indicios de transmisión entre humanos. Se presentan más casos en los meses invernales, y afectan a menores y adolescentes principalmente. Después de la ingestión de las bacterias, se produce ulceración de la mucosa del íleon terminal y ocasionalmente en el hemicolon derecho, las placas de Peyer se necrosan y se reportan aunque con poca frecuencia perforaciones del íleon terminal, hay crecimiento de los ganglios mesentéricos, es lo que los cirujanos conocen con el nombre de “adenitis mesentérica” que ocasiona confusión diagnóstica con el cuadro apendicular agudo, el apéndice cecal siempre está “sano” (!con el consiguiente eritema facial del cirujano!). Ocasionalmente hay artritis reactiva, eritema nodoso y faringitis exudativa. En diabéticos no es infrecuente septicemia con *Y. enterocolitica*, empiema y abscesos pulmonares. Son sensibles a muchos antibióticos aunque en la adenitis mesentérica no se recomienda su empleo.

h. Sin tribu.

La posibilidad de estudiar el DNA bacteriano ha cambiado el panorama de clasificación de todas las bacterias y las Enterobacteriaceae no son la excepción, baste mencionar que en 1972 sólo se identificaban 11 géneros y 26 especies y 10 años después se agrupaban 22 y 69 respectivamente. Las que predominantemente tienen importancia clínica y quirúrgica, ya han sido mencionadas anteriormente.

Campylobacter, *Helicobacter*, *Vibrio* y géneros relacionados.

Campylobacter

Estas bacterias “curvadas” (Gr. *campylos* = curvado) tampoco han escapado a una continua revisión taxonómica y al descubrimiento de nuevas especies y serotipos. Se les encuentra como comensales en muchos animales silvestres y domésticos que contaminan al hombre directamente o por la ingesta de alimentos

mal preparados y agua contaminada, algunas especies se han asociado a infecciones de transmisión sexual entre homosexuales masculinos.

Ocasionan inflamación del yeyuno, ileon y colon, los patólogos en ocasiones tienen dificultades para diferenciarles de las lesiones por enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica inespecífica (Cuci), salmonelosis y shigelosis. Producen enterotoxinas aunque la concentración generalmente es baja. *C. jejuni* es el principal actor dentro de este **género**, además de diarrea, se le ha asociado a síndrome de Guillain-Barré que complica cuadros gastroenterales severos y con púrpura de Henoch (1820-1910) Schönlein (1793-1864). Pueden presentar bacteremia particularmente *C. fetus* subespecie *fetus* así como endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas aorticos micóticos, meningoencefalitis, artritis séptica, peritonitis bacteriana espontánea, celulitis, infecciones urinarias, salpingitis y abortos. *C. fetus* subespecie *venerealis* además de aislarse de las heces en homosexuales masculinos ocasiona proctitis, abscesos y furúnculos perianales, aunque en menor frecuencia también pueden ocasionar síndrome de Reiter. Son sensibles a eritromicina, tetraciclinas, amoxicilina y quinolonas, ya se han comunicado algunas cepas resistentes.

Helycobacter

Es conveniente aclarar que el “*Campilobacter pylori*” se había considerado después de su descubrimiento en 1983 como una especie del género del mismo nombre, sin embargo al existir una marcada diferencia morfológica con las especies que lo conforman, se decidió crear el **género** Helycobacter en la que se incluyó como **especie tipo** a *H. pylori* (anteriormente *C. pylori*) y a otra bacteria con características similares que se encuentra en el estómago de los hurones llamada *H. mustelae*, ambos son curvados, Gram negativos y tienen flagelos.

La enorme importancia de esta bacteria es que al parecer se ha podido establecer con certeza por lo menos *una* de las etiologías del cáncer en este caso del gástrico ya que en 1994 la Asociación Internacional de Investigación del Cáncer y la OMS señalaron que “había suficiente evidencia” para que *H. pylori* se considerara carcinogénico para el humano a pesar de no conocerse la forma exacta de como le produce.

Esta bacteria “coloniza” el estómago de muchos de nosotros (la mitad de la población mundial aproximadamente), sin embargo sólo unos cuantos presentan úlcera péptica, gastritis atrófica o cáncer gástrico y esto puede deberse o a que la bacteria en sí sea carcinogénica (¿cómo?) o que el tipo de respuesta inflamatoria que ocasiona en el huésped sea la causante del daño crónico de la mucosa que altera el ciclo de sus células aumentando la proliferación e induciendo el daño al ADN que ocasiona lesiones genéticas irreversibles, la demostración en modelos animales aparentemente no deja duda sobre la carcinogénesis gástrica de *H. pylori*.

Parece ser que el hombre es el reservorio de esta bacteria y que la transmisión es oro-fecal u oro-oral, incluso se ha mencionado la posibilidad de transmisión por gastroscopios mal esterilizados o durante estudios de manometría o de Ph gástrico. La infección ocasiona aumento de la secreción de gastrina probablemente por reducción de los niveles de somatostatina la cual normalmente inhibe su secreción.

A esto se asocia una disminución en la secreción de bicarbonato por la mucosa duodenal lo que facilita la ulceración. Por otro lado *H. pylori* tiene una gran afinidad por las células secretoras de moco del antro gástrico a las que se adhiere pero **no** invade, sólo ocasiona disminución de la producción del moco protector quizá mediante la producción de una proteasa extracelular o una citotoxina vacuolizante, lo que combinado con la secreción ácida elevada predispone a la aparición de úlcera péptica que es otra patología asociada a esta bacteria y la cual actualmente además de la reducción del Ph gástrico se maneja con antibióticos.

La infección por *H. pylori* se diagnostica por biopsia endoscópica, la prueba rápida de la ureasa o serología, todas son igualmente certeras y con que una sea positiva es suficiente aunque quizá el “estándar de oro” sea la biopsia. Se acepta que el 5% de las personas infectadas desarrollarán cáncer durante los siguientes 10 años al diagnóstico; el 98% de pacientes **con** cáncer gástrico son *H. pylori* positivos y los que sufren atrofia asociada a metaplasia intestinal son sujetos de alto riesgo si no se erradica la infección oportunamente, también se han descrito asociado a púrpura de Henoch-Schönlein.

El mejor manejo es a base de un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueador H2 asociado a claritromicina (ya se han detectado algunas cepas resistentes) y amoxicilina, la tetraciclina también es útil.

Vibrio

Las bacterias de este **género**, Gram negativas tienen la peculiar característica de poder crecer en medios en donde hay sal, de hecho algunas requieren de ella para poder hacerlo por lo que se llaman *halofilicas* (Gr. *hals* = sal) y otras simplemente crecen en su presencia pero no la requiere llamándose en consecuencia *no halofilicas*. Se conocen unas 34 **especies** y se encuentran en hábitats acuáticos, con diferente salinidad (ríos, estuarios, mares y otros cuerpos de agua). Contienen antígeno flagelar (H) poco importante y somático (O) determinante de la patogenicidad y que permite la clasificación en más de cien grupos y varios serotipos. Hasta el momento se consideran patógenos para el hombre a poco menos de una docena de especies que ocasionan infecciones gastrointestinales y/o extraintestinales, producen varias toxinas. Dado que habitan en agua dulce, pueden producir infección al beberse el líquido contaminado, su habilidad para crecer en estuarios o mares afecta a mariscos y demás alimentos de origen marino por lo que nunca deben ingerirse crudos. También ocasionan infecciones serias ya sea en lesiones cutáneas sufridas en el mar o en los acuarios marinos (desde raspaduras con coral hasta mordidas de tiburón) o meningitis, osteomielitis y otitis media o externa.

Vibrio cholerae O1 produce el cólera y desde 1991 hasta la fecha ha ocasionado más de un millón de enfermos sólo en las Américas. Todos los médicos debemos informarnos sobre las medidas preventivas y su manejo (principalmente con suero oral), quien ha vivido a través de un brote nunca podrá olvidar tan dolorosa experiencia !aunque sea cirujano;

Vibrio cholerae **no** O1. produce diarrea menos severa que el O1, se ha aislado de en casos de celulitis, heridas y bacteremia.

Vibrio parahaemolyticus, afecta al colon y es la principal causa de diarrea (menos grave que el cólera) en Japón, Taiwán y muchos países del Asia (consumo de pescado crudo). Ocasionalmente se asocia a infecciones de tejidos blandos y bacteremia.

Vibrio vulnificus es el más agresivo de los vibrios no coléricos, cuando se ingieren mariscos sin preparar adecuadamente puede ocasionar diarrea aunque muchas veces no lo hace y sin ella se presenta fiebre y lesiones cutáneas metastásicas así como hipotensión, celulitis, vasculitis necrosante, formación de úlceras y bacteremia, esto también puede suceder a consecuencia de lesiones insignificantes de la piel bañadas por aguas contaminadas. Los pacientes cirróticos tienen una especial sensibilidad por lo que se les debe prohibir la ingestión de mariscos crudos al igual que a sujetos con hemocromatosis, anemia hemolítica, insuficiencia renal crónica, SIDA o recibiendo inmunosupresores

Vibrio alginolyticus infecta heridas superficiales, ojos y es causa de otitis media y externa en sujetos que se bañan en el mar, puede ocasionar bacteremia.

Vibrio damsela infecta a través de heridas mojadas con agua de mar. Ocasiona celulitis en sujetos dedicados al manejo de acuarios y también osteomielitis.

Vibrio fluvialis se ha aislado de granjas de ostión, además de diarrea en quien ingiere el molusco sin cocer, puede ocasionar infecciones extraintestinales en los que se dedican al cultivo.

V. metschnikovii se han reportado como causante de meningitis y *V. cincinnatiensis* de colecistitis, otros más generalmente sólo producen diarrea.

El mejor manejo contra este tipo de infecciones es la prevención mediante la potabilización del agua, la cocción de mariscos y pescados y el empleo de guantes, botas y demás implementos para los que se dedican al manejo de flora marina o trabajan en cuerpos de agua, ninguna vacuna podrá sustituir a los cuidados sanitarios básicos. El manejo de la diarrea en general es a base de electrolitos orales, los vibrios son sensibles a muchos antibióticos, la doxiciclina es de elección en el manejo de cercos sanitarios por cólera y para otras infecciones al igual que tetraciclina, ciprofloxacina y cefotaxima.

Aeromonas

Estas bacterias habitan en agua fresca, estancada e incluso en aquellas tratada con cloro, ocasionalmente producen infección de tejidos blandos y también se les asocia a diarrea acuosa siendo el agente causal en algunos lugares tan o más frecuentemente que *Shigella* o *Campilobacter* y frecuentemente dejan como secuela colitis crónica. *A. hydrophila* contamina heridas sufridas en agua dulce en las que se presenta celulitis supuración y necrosis alrededor de los bordes asociada a fiebre y ataque al estado general, con frecuencia requieren debridación quirúrgica, ocasionalmente se complica con fascitis, mionecrosis (incluso con gas) y osteomielitis, estas lesiones las pueden producir también en heridas contaminadas con tierra y en quemaduras, se les ha aislado de la bilis vesicular.

Los cirujanos plásticos (y quienes manejen pacientes con meningococemia) deben tomar en cuenta que el empleo de *Hirudo medicinales* (sanguijuelas terapéuticas) para disminuir la congestión y necrosis de los colgajos cutáneos

puede ocasionar infección debido a la presencia normal de *Aeromonas* en el intestino anterior de estos anélidos por lo que es recomendable la administración de antibióticos profilácticos después de su aplicación. También complican en empleo de lentes de contacto y son sensibles a trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas, cloranfenicol y algunos aminoglicósidos.

Pseudomonadaceae y bacilos relacionados.

El **género** *Pseudomonas* agrupa a varias **especies** de bacilos Gram negativos. Ha sufrido importantes cambios taxonómicos, incluso siete especies se transfirieron al **nuevo género** denominado *Burkholderia* hasta recientemente muy poco conocido. Lo común a todas ellas es que además de adherirse, se vuelven rápidamente resistente a los antibióticos por lo que hay que tener mucho cuidado en la selección del tratamiento prefiriendo su planeación en base a la identificación precisa.

Pseudomonas aeruginosa sin duda es el miembro más “prominente” de la familia de las Pseudomonadaceae y recibe su nombre por la característica de producir el pigmento llamado *piocianina* que es el causante del color azul del pus en algunas lesiones supurantes, aunque existen algunas cepas que producen pigmentos rojo oscuro (*piorubina*) o negro (*piomelanina*). Tiene predilección por sitios húmedos por lo que no es raro encontrarle en axilas, periné u oídos, así como los tubos de los ventiladores, aparatos de anestesia, equipos de succión, endoscopios, líneas y soluciones endovenosas, lavabos, jergas, tinas de fisioterapia, soluciones para lentes de contacto, agua destilada y hasta en las ¡flores de los enfermos! Aunque se puede aislar de sujetos en la comunidad, se considera que coloniza preferentemente a pacientes hospitalizados lo que le hace el enemigo más formidable dentro de los muros nosocomiales en los que es la segunda causa de neumonías, la tercera de infecciones urinarias, la cuarta de problemas en heridas quirúrgicas y la séptima de bacteriemias, realmente es un patógeno oportunista que espera a sus víctimas en los pabellones para atacar cuando que estas “bajan sus defensas”. Primero se adhiere (pilis), después invade localmente (proteasas) y finalmente se disemina por el torrente sanguíneo.

También produce además de dos hemolisinas, una endotoxina, una exotoxina denominada A por cierta muy parecida a la diftérica y la exoenzima S.

P. aeruginosa ocasiona el 58% de los casos de endocarditis en drogadictos que emplean la vía endovenosa, quizá por emplear agua contaminada como diluyente; la válvula tricúspide está afectada hasta en el 70% de los casos y no es raro que se complique con abscesos cerebrales, cerebritis, aneurismas micóticos, esplenomegalia y rara vez manchas cutáneas (lesiones de Janeway 1841-1911) nódulos subcutáneos (Osler 1849-1919) y ectima gangrenoso.

El empleo de ventiladores y nebulizadores, la administración previa de antibióticos y la simple estancia hospitalaria predispone a la neumonía por *P. aeruginosa*, al igual que la bacteremia en sujetos con enfermedades oncohematológicas o recibiendo quimioterapia. Las enfermedades pulmonares crónicas como bronquiectasias, enfisema y muy particularmente fibrosis quística son factores de riesgo. En los casos anteriores se requiere o la colonización de

las vías aéreas superiores, la contaminación del equipo (y el agua) o ambas. La neumonía consecutiva a bacteremia se encuentra mas frecuentemente en sujetos inmunodeprimidos y la llegada de las bacterias por el torrente sanguíneo ocasiona lesiones características en el parénquima pulmonar y con alguna frecuencia en otros sitios a la vez. Una de las lesiones se presenta con zonas hemorrágicas nodulares sin límites bien definidos, habitualmente subpleurales y con una zona de necrosis en el centro localizadas alrededor de los vasos arteriales pulmonares medianos y pequeños, se acompaña de hemorragia intralveolar y microscópicamente **no** hay evidencia de respuesta inflamatoria. La otra es muy diferente, se presenta con nódulos umbilicados, café amarillentos, necrosados y con un halo de parénquima pulmonar hemorrágico rojo oscuro, al microscopio se encuentra abscesos típicos con leucocitos, licuefacción, necrosis y muchas bacterias en su interior e invadiendo la pared tanto de venas como de arterias, son muy semejantes a las del ectima gangrenoso de la piel.

Una situación especial se presenta en pacientes con fibrosis quística en los cuales hasta el 82% presentan colonización del aparato respiratorio en el cual se aprecia inflamación con infiltración masiva de neutrófilos, se considera que además de las secreciones la alteración genética que causa la enfermedad predispone a este problema infeccioso lo que aun no ha sido posible determinar es si precede a la impactación del moco o es subsecuente a la misma.

La bacteremia por *P. aeruginosa* es particularmente frecuente en sujetos con problemas que por si mismos causan alteración de la inmunidad tales como la diabetes mellitus, problemas oncohematológicos, trasplantes de órganos, quemaduras extensas, alteraciones en las inmunoglobulinas, neutropenia, SIDA y administración de esteroides; igualmente predisponentes son la colocación de catéteres endovenosos y urinarios, prematurez infantil, trauma y procedimientos quirúrgicos mayores, se trata principalmente de una infección nosocomial y muy particularmente de las unidades de terapia intensiva. Ocasionalmente cursa con lesiones cutáneas caracterizadas por la presencia de nódulos pequeños indurados que inicialmente aparecen como vesículas hemorrágicas seguidas de necrosis y ulceración con un halo eritematoso; microscópicamente a pesar de encontrarse invasión de las paredes vasculares no se identifican datos de respuesta inflamatoria igual que como sucede con el ectima gangrenoso y una de las dos variedades de afectación pulmonar.

Las infecciones del sistema nervioso como la meningitis y el absceso cerebral son temibles, pueden resultar del compromiso endocraneal consecutivo a infección del oído o de los senos paranasales y mastoideo, de la inoculación directa en herida penetrante de cráneo, por contaminación durante procedimientos diagnósticos invasivos o quirúrgicos y por bacteremia.

La humedad del canal auditivo externo predispone a la colonización por esta bacteria principalmente en zonas geográficas húmedas y calurosas, se le asocia frecuentemente como causante de la "otitis del nadador". Siempre deben manejarse con toda diligencia ya que pueden ser "localmente invasivas" que destruyen los tejidos localmente sobre todo en diabéticos y con portadores de otros padecimientos que afectan los vasos pequeños; los defectos cartilagosos que se encuentran en la

unión cutáneo cartilaginosa del piso del conducto (fisuras de Santorini 1681-1737) favorecen la invasión que afecta los tejidos blandos retromandibulares, incluso la glándula parótida; la mastoiditis es gravísima ya que se extiende incontenible hacia la base del cráneo en donde después de afectar varios pares craneales puede ocasionar trombosis de los senos de la duramadre lateral y sigmoideo, extenderse más allá del vértice de la porción petrosa del temporal, comprometer la zona anterior del forámen mágnum, llegar al lado opuesto y afectar también los pares craneales contra laterales, sin duda es una “**otitis maligna**”.

También ocasiona otitis media e infección de lesiones sobre el cartílago auricular ya sea traumática o intencional como la acupuntura y la perforación para colocar aretes.

Es una de las causas más comunes de queratitis bacteriana y algunas veces llega a destruir al globo ocular. Se ha aislado en casos de oftalmía del recién nacido, blefaroconjuntivitis, abscesos esclerales y celulitis orbitaria. No debe extrañar esto ya que el ojo, particularmente la cornea y los humores vítreo y acuoso son avasculares y en consecuencia no hay elementos celulares ni humorales inmunitarios capaces de responder a la contaminación.

Las lesiones por lentes de contacto sobre la cornea se ven complicadas por *P. aeruginosa* y en pacientes con traqueoestomas e intubación endotraqueal con alguna frecuencia ocasionan infecciones al igual que en aquellos con quemaduras severas, coma, irradiación previa, queratotomía radiada o simplemente el hecho de trabajar en una unidad de cuidados intensivos. La lesión inicial es un infiltrado necrótico grisáceo que evoluciona rápidamente a úlcera, reacción severa de la cámara anterior y secreción mucopurulenta que en menos de 48 horas compromete a toda la cornea y la perfora, se puede perder la función ocular.

La osteomielitis y las infecciones articulares pueden ser ocasionadas por bacteremia o por lesión directa, la punción de la planta de pie ahora muy frecuente por empleo del zapato “tenis” ocasiona osteocondritis que puede ser muy seria. Las infecciones urinarias y la instrumentación del aparato genitourinario pueden complicarse con infección de los cuerpos vertebrales lumbosacros quizá por que el drenaje venoso de la pelvis se comunica con el vertebral a través del plexo de Bastón (1894-¿?). La “osteomielitis crónica contigua” se origina por infección directa al hueso o la extensión de la misma desde las partes blandas, también complica las úlceras crónicas (escaras).

P. aeruginosa se adhiere íntimamente al urotelio, es la tercer causa de infecciones y de ahí es capaz de complicarse con bacteremia. Algunas veces hay lesiones ulcerosas de la mucosa, se puede necrosar la pelvis renal.

La sola presencia de *P. aeruginosa* en el tubo digestivo en pacientes quirúrgicos en estado crítico se asocia con un 70% de mortalidad. Es capaz de ocasionar enterocolitis necrosante en menores, así como en sujetos inmunodeprimidos. Se encuentran lesiones ulcerosas hemorrágicas en el ileon terminal y el colon, al igual que en la orofaringe, esófago estómago y yeyuno alto.

En la piel ocasiona ectima gangrenosa referida anteriormente, después de atender al primer paciente con este tipo de problema, el olor particular y el exudado azul verdoso nunca se olvidan. El **noma neonatal** es raro y hay necrosis de la piel de

los párpados, nariz boca y periné, es muy semejante al ectima gangrenoso. Algunos rashes en nadadores se pueden deber a esta bacteria, y quienes manejan quemados temen y con razón a las infecciones en las superficies afectadas, hay que extremar las precauciones al emplear hidroterapia en tinas nosocomiales ya que es un sitio de contaminación muy importante. Se le ha asociado a foliculitis y acné vulgar. La infección en el espacio interdigital de los pies particularmente entre el segundo, tercero y cuarto ortejos acompañada de maceración y la producción de líquido maloliente se puede extender hacia la planta del pie y ser un serio problema, hay que tenerles presente en el diagnóstico diferencial, también ocasionan paroniquias entre quienes se dedican al lavado de ropa al igual que entre personal hospitalario.

La aparición de cepas resistentes es un problema bien conocido, Es indispensable conocer realmente el tipo de problema que cada hospital enfrenta y revisar periódicamente las normas de manejo de enfermos hospitalizados. Actualmente se han incorporado a los recursos terapéuticos dos grupos de penicilinas antipseudomonas, las carboxypenicilinas y las ureidopenicilinas, sin embargo en adecuado manejo de las heridas y el empleo de ácido acético tópico siguen siendo muy útiles.

Burkholderia cepacia es una **especie** con unos 7 genomavares lo que ha llevado a acuñar el término de “complejo *B. cepacia*” y que afecta principalmente a pacientes en terapia intensiva o unidades oncológicas; también se aísla de los líquidos desinfectantes, baños, nebulizadores, máquinas de diálisis y en muchas otras áreas hospitalarias, ahora pertenece al **género** *Burkholderia* (antes de agrupaba con *Pseudomonas*) y afecta también a sujetos en diálisis peritoneal, instrumentación genitourinaria, biopsia de próstata, traqueostomía, prótesis, compromiso inmunológico (como en la enfermedad granulomatosa inflamatoria crónica y las hemoglobinopatías) y particularmente con estancia hospitalaria prolongada. Puede ocasionar neumonía, choque séptico y falla orgánica múltiple así como infecciones de heridas quirúrgicas y celulitis, excepcionalmente se asocia a ectima gangrenoso, complica lesiones de herpes simple y las del síndrome de Stevens (1884-1945) Johnson (1894-1934) y es causa de infecciones en pacientes trasplantados de cornea, queratoplastia o quienes usan lentes de contacto, excepcionalmente se les ha aislado de casos con meningitis, endocarditis (drogadictos) pericarditis, colangitis (después de instrumentación retrógrada del árbol biliar), abscesos escrotales y artritis séptica.

Los pacientes con fibrosis quística están en alto riesgo de desarrollar neumonía por *B. cepacia*. El sujeto puede ser un portador asintomático (y por ese hecho excluirlo de las reuniones de los grupos de pacientes con esta enfermedad ante la posibilidad de ocasionar un brote epidémico entre ellos), tener deterioro crónico con fiebre pérdida de peso y muchos ingresos hospitalarios o súbitamente presentar neumonía necrosante y bacteremia. En receptores de un trasplante pulmonar se ha comunicado neumonía rápidamente progresiva, empiema y sepsis, se le ha denominado “síndrome cepacia” y frecuentemente es fatal.

La bacteria desarrolla rápidamente resistencia a los antibióticos, por ello hay que tener confirmación bacteriológica y decidir el manejo en cada caso; el trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y la minociclina han sido efectivos.

Burkholderia mallei ocasiona el muermo que afecta a caballos, mulas y otros animales. En el hombre ocasiona necrosis del árbol traqueobronquial y lesiones cutáneas pustulosas asociada a neumonía febril si el mecanismo de entrada fue la inhalación. Si fue a través de excoriaciones cutáneas, sepsis, abscesos múltiples, (hígado, bazo, intramusculares o subcutáneos), nódulos dolorosos con supuración y linfangitis regional. Se trata de una patología excepcional, pero la importancia actual se debe a la posibilidad de bioterrorismo ya que *B.mallei* fue la primera bacteria empleada en actos de guerra en el siglo XX durante la I guerra mundial y se han presentado casos entre personal que labora en laboratorios de armas biológicas, existe evidencia actual que ya se tienen preparaciones para ser empleadas en forma de aerosol. Es sensible a imipenem, doxiciclina, ciprofloxacina y gentamicina. Cualquier caso sospechoso debe ser comunicado a las autoridades sanitarias no sólo por la posibilidad de varios casos humanos sino por la necesaria intervención en el control ante la sospecha de animales enfermos, los cuales en caso de existir deben ser sacrificados.

Burkholderia pseudomallei ocasiona meloidosis, padecimiento semejante a la tuberculosis con la que debe hacerse el diagnóstico diferencial particularmente en sujetos provenientes de Asia, muy específicamente de la península Indochina (Vietnam) con baciloscopia negativa ya son tan semejantes clínicamente que incluso ambas cursan con cavitación del lóbulo superior del pulmón. No es infrecuente encontrar abscesos esplénicos, óseos, hepáticos y parotiditis supurativa en pacientes inmunosuprimidos. El período de incubación puede ser de hasta 25 años, sin duda se trata de la “bomba de tiempo de Vietnam”. Se teme su posible uso como arma biológica.

Otras bacterias de esta familia son *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Agrobacterium*, *Flavobacterium* *Weeksella*, *Moraxella* y seguramente algunas más que se estarán añadiendo a la lista todas son capaces de contaminar heridas, ocasionar neumonía, septicemia, abscesos, etc.

Otras bacterias de interés para el cirujano.

Chlamydiae

a. *C. trachomatis* se ha dividido en varios inmunotipos o serotipos: A, B y C producen predominantemente el tracoma clásico, D a K ocasionan infecciones oculares y urogenitales, L-1, 2 y 3 linfogranuloma venéreo.

El tracoma es la causa de ceguera más prevenible en todo el mundo, se considera que afecta a 500 millones de seres humanos de los cuales entre 7 y 9 millones están ciegos por esta causa. Ataca a niños entre los 3 y los 6 años y disminuye con la edad, se transmite por las secreciones oculares y el contacto manual, y aunque los pacientes afectados tienen alrededor de sus caras “nubes” de moscas, no ha sido posible precisar el papel de ellas en la transmisión. La inflamación crónica de la conjuntiva evoluciona a tracoma cicatrizal en la adolescencia o edad adulta temprana. La contracción de las cicatrices lleva al entropión (Gr. *en* = adentro + *tropein* = voltear hacia) y triquiasis, en zonas “hiperendémicas” no es raro encontrar que el 90% de los mayores de 25 años tengan cicatrices conjuntivales y los de

60 en adelante entropiones y triquiasis en la cual debido a la disminución de la producción de mucina por la conjuntiva afectada se presenta la ulceración corneal de naturaleza bacteriana que es la causa más frecuente por la que se pierde la vista en los sujetos afectados a pesar de que el panus (L. “pedazo de tela”) sobre la cornea también le pueda ocasionar. El tratamiento local con ungüento de tetraciclina por 42 días es efectivo al igual que la azitromicina por vía oral en una sola dosis, desgraciadamente hay posibilidad de reinfección y se debe atender el problema con acciones comunitarias. La OMS tiene un programa orientando a la eliminación del tracoma y sus consecuencias para el año 2020 consistente en cirugía (prevención de la úlcera corneal), antibióticos, mejoría del medio ambiente y ¡**lavado de manos y cara!**

La conjuntivitis por inclusión del adulto es una enfermedad oculogenital y salvo la que ocurre entre bañistas de piscinas con agua dulce sin clorinar, actualmente se considera sucede por autoinoculación genito-ocular a través de las manos, los recién nacidos la adquieren por el parto vaginal asociándose a contaminación nasofaríngea, las lesiones características son la conjuntivitis palpebral folicular con hipertrofia papilar encontrándose también queratitis epitelial superficial y en ocasiones micropanus pudiendo llegar a la opacificación.

C. trachomatis (serotipos D a K) ocasiona uretritis la cual es menos “agresiva” que la ocasionada por gonococo, y que puede permanecer asintomática por mucho tiempo o ser la causante de la uretritis posgonocócica. Puede complicarse con el llamado síndrome de Reiter, epididimitis, prostatitis (particularmente en menores de 35 años), la proctitis y proctocolitis generalmente se ocasiona por coito anal, pero ha sido demostrada la migración por vía linfática hacia el recto de infecciones cervicales y de la pared posterior de la vagina. La mucosa del recto se ulcera y aparecen granulomas no caseosos y abscesos en las criptas seguidas de fibrosis e incluso fistulas rectas vaginales, fisuras anales o abscesos perirectales, hay que diferenciarle de la enfermedad de Crohn.

Ocho por ciento de las mujeres con endocervicitis desarrollan endometritis y/o salpingitis, complejo al que se le conoce como Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI) y puede llegar a convertirse en una afección muy seria complicada con perihepatitis y ascitis, a diferencia de la gonococia, las enfermas tardan más tiempo en solicitar asistencia médica sin embargo los hallazgos tienden a ser más serios; consecuencias de la inflamación subclínica son infertilidad de naturaleza tubaria (hasta el 30%), embarazos ectópicos y dolor pélvico crónico.

Los serovares L-1, L-2 y L-3 de *C. trachomatis* ocasionan linfadenopatía inguinal muy característica llamada **Linfogranuloma Venéreo**, enfermedad de transmisión sexual endémica en África, India, Asia, América del Sur y el Caribe, así como de aparición esporádica en prácticamente todo el mundo. La lesión inicial es una pequeña pápula o una úlcera herpetiforme, que a menudo pasa desapercibida y sana espontáneamente seguida semanas después, cuando la puerta de entrada son lesiones penianas uretrales o vulvares, de la linfadenopatía generalmente inguinal y en dos terceras partes unilateral, cuando la lesión inicial es rectal los ganglios afectados son los iliacos profundos y cuando es cervical o vaginal alta los obturadores e iliacos. Además de dolorosos estos ganglios se acompañan de eritema

y al evolucionar rápidamente forman una masa inflamatoria que forma abscesos coalescentes conocidos como “bubo” y que al abrirse espontáneamente ocasionan fístulas y senos. En esta fase también hay ataque al estado general.

C. trachomatis también ha sido asociada a casos de meningoencefalitis, miocarditis y endocarditis, así como a neumonitis, linfadenitis y derrames pleurales.

b. *Chlamydia psittaci*

Dado que afecta a animales domésticos, particularmente aves, constituye un riesgo para no sólo quienes les poseen, sino para los trabajadores de aviaros, granjeros (pollo y guajolote), y veterinarios, es un potencial problema de salud pública la importación ilegal de aves exóticas. Los pulmones son los más afectados en el humano, pero hay alteraciones cardíacas como pericarditis y taponamiento, miocarditis, endocarditis “estéril” y embolismo arterial, así como compromiso de los pares craneales, coagulación intravascular, hepatitis, lesiones cutáneas, flebitis, pancreatitis y tiroiditis. Ha sido considerada como posible arma biológica.

c. *Chlamydia pneumoniae*

Esta es una bacteria sorprendente ya que ha sido asociada además a cuadros severos de infección respiratoria aguda a la aparición de asma en adultos, meningoradiculitis lumbosacra, alteraciones neutrofilicas de la piel y eritema nodoso. Se ha encontrado evidencia de su participación en la aparición de lesiones ateroscleróticas que ocasionan más muertes que cualquier otra causa en el mundo occidental.

Los pacientes que presentan infarto agudo del miocardio tienen evidencia de inflamación aguda (velocidad de eritrosedimentación aumentada, y niveles altos de proteína C-reactiva), además se ha demostrado el papel importante de las células inflamatorias en la inestabilidad de la placa aterosclerótica caracterizada por la aparición de una capa fibrosa y la presencia de múltiples células B y macrófagos, considerándose que la aparición de linfocitos T dentro de ella desencadena una cascada que la hace más susceptible a la ruptura caracterizada por la liberación de metaloproteinasa y otras enzimas que degradan la colágena y la secreción de la gama-interferón linfoquina inhibidora de su producción.

C. pneumoniae es capaz de formar después de ingresar al cuerpo por la vía respiratoria, una espora extracelular llamada “cuerpo elemental” que al penetrar a la célula se transforma en una forma no infecciosa llamada “cuerpo reticular” que puede dividirse, diferenciarse e invadir otras células. La bacteria también tiene la habilidad de permanecer inactiva como tal dentro de la célula llamándose “cuerpo persistente”. Desde 1988 se sabía que los sujetos con infartos del miocardio frecuentemente tienen anticuerpos contra *C. pneumoniae*. Después se identificó dentro de las placas ateroscleróticas su viabilidad. Desde luego es muy difícil aplicar los postulados de Koch dada la naturaleza de la enfermedad, pero en los modelos animales ha sido posible establecer por ejemplo el rápido desarrollo de las lesiones de las aortas en animales infectados.

Evidentemente hay mucho camino por recorrer, pero al igual que la asociación de *H. pylori* con cáncer gástrico ha sido de gran impacto epidemiológico, la

naturaleza infecciosa de esta enfermedad asesina silenciosa coloca al alcance de la mano una alternativa no únicamente de tratamiento de las lesiones establecidas sino la prevención de las mismas a base de antibióticos.

Clase Spirochaetes

Las *Spirochetes* (Espiroquetas), se clasifican dentro de la clase Spi-rochaetes en el orden Spirochetales y se dividen en tres grupos filogenéticos (familias): Spirochaetaceae, Brachyspiraceae y Leptospiraceae. Muchos de sus integrantes no se pueden cultivar actualmente in vitro, sin embargo a algunos se les aísla de la cavidad oral del humano, del intestino de las hormigas blancas (comején) que roen la madera, así como en otros huéspedes y fuentes. Actualmente se conocen unos 200 filotipos (especies) y se acepta que existen muchas más aún no identificadas.

a. Trepanomatosi venérea.

T. pallidum subs. pallidum (Gr. *trepein* = trenzar + *nema* = hilo) pertenece a la familia Spirochaetaceae y nunca ha sido cultivado in vitro. Ocasiona la sífilis (de *Syphilus* el pastor del poema que escribió Fracastorius en 1530) también conocida como lúes (de la expresión latina *lues venerum* enfermedad venérea).

De no ser tratada, la infección permanece de por vida y ocasiona efectos devastadores, algunos de ellos requieren de la participación del cirujano. La enorme mayoría de los casos son transmitidos por actividad sexual, pero puede ser adquirida por transfusión de sangre contaminada, (otra razón para preferir el empleo de sangre autóloga cuando sea posible) y por infección materno-fetal (congénita). Una vez que *T. pallidum subs. pallidum* invade el epitelio, se reproduce rápidamente y se disemina por vía linfática y hemática incluso antes que aparezca la lesión primaria llamada “chancro duro” o de Hunter (John, 1728-1793) el cual aparece entre la primera y tercer semana del contacto aunque puede tardar hasta 3 meses. Es una úlcera indurada, redonda, generalmente única, indolora, ligeramente elevada y con bordes definidos y moderadamente hiperémicos. Puede haber más de una lesión y las vaginales habitualmente pasan desapercibidas. También es posible que se presenten en sitios extragenitales como la lengua, labios, pezones, recto, ano y acompañarse de linfadenopatía indolora. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con úlceras traumáticas, chancro blando (chancroide), herpes, granuloma inguinal, carcinoma temprano y heridas infectadas. La lesión desaparece entre 2 y 8 semanas, pero la diseminación ocasiona inflamación (*sífilis secundaria*) de las estructuras derivadas del ectodermo (piel, membranas mucosas y Sistema Nervioso Central SNC) y aunque el huésped es capaz de suprimirla, hay recaídas hasta 4 años después del contacto. Las lesiones cutáneas son máculas rosadas o rojas de 3 a 10 mm de diámetro que pueden afectar toda la superficie corporal, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies lo que le hace patognomónico de esta etapa secundaria, rara vez evolucionan a pápulas y excepcionalmente a pústulas, la afectación de los folículos pilosos lleva a alopecia en placas. En zonas húmedas como la vulva y la región perianal, se llegan a presentar lesiones condilomatosas aplanadas (condiloma lata) en las que al igual que en algunas erosiones grisáceas en las mucosas pulula este treponema. Cursa con linfadenopatía generalizada, el

crecimiento de los ganglios epitrocleares es característico de esta etapa, el 40% de los pacientes tienen compromiso asintomático del SNC y del 1 al 2% presentan meningitis aséptica con cefalea, rigidez de nuca y vómito, algunas veces ataca a los pares craneales resultando en sordera, parálisis facial o alteraciones de la visión y también puede cursar con glomerulonefritis, hepatitis, úlceras gastrointestinales, uveítis, sinovitis y osteítis. Esta sintomatología desaparece espontáneamente entre uno y tres meses iniciando en ese momento la fase de *sífilis latente* durante la cual puede reaparecer brotes ocasionales de la sintomatología referida y dura un año más o menos a partir del cual inicia la fase de *sífilis latente tardía* (terciaria) en la cual generalmente ya no hay síntomas. Pueden existir lesiones de la aorta manifestadas por insuficiencia de la válvula o aneurisma sacular, la endarteritis obliterativa ocasiona lesiones coronarias y cerebrales que dejan secuelas isquémicas, el daño directo a las células de la corteza cerebral ocasiona manifestaciones psiquiátricas y alteraciones nerviosas: “PARESIS”: *personalidad alterada, afectos comprometidos, reflejos anormales, eficiencia visual disminuida, in-teligencia destruida y sensorio anómalo*, la desmielinización de las columnas posteriores de la espina vertebral así como de las raíces dorsales y sus ganglios ocasiona ataxia sensorial, dolores súbitos en las extremidades (como relámpagos) y disfunción autonómica denominada tabes (*L. descompuesto, derretido*) dorsal. Las alteraciones del oído y del ojo pueden ser las únicas manifestaciones de la enfermedad por lo que ante la sordera inexplicable, anomalías vestibulares o la inflamación de estructuras oculares deben hacerse estudios para confirmar o descartar esta patología.

El goma (*L. gummi* = goma) sífilítico, es una lesión tumoral granulomatosa que afecta hígado, hueso, cerebro y otros órganos, actualmente es excepcional encontrarlos. La sífilis congénita es una tragedia con la que afortunadamente los cirujanos excepcionalmente tenemos algo que ver.

El diagnóstico se hace en las etapas tempranas con el raspado de las lesiones y su examen en campo oscuro o la tinción directa de anticuerpos fluorescentes, sin embargo es muy conveniente recordar que en la boca y alrededor del ano habitan treponemas no patológicos o no relacionados con la enfermedad por lo que no se deben emplear estas muestras para el diagnóstico. El cuadro clínico es muy orientador y el antecedente de contactos sexuales no protegidos es determinante, la confirmación se hace con “Venereal Disease Research Laboratory” (VDRL) o de la “Rapid Plasma Reagin” (RPR), que permiten la detección cualitativa y cuantitativa de anticuerpos antitreponema, al no basarse en la identificación de la bacteria se clasifican como *no treponémicas*. Son confiables (aunque no específicas), de gran utilidad dado que resultan baratas, son rápidas e indican el grado de actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los anticuerpos se pueden detectar de una a dos semanas después de la aparición del chancro y los títulos aumentan progresivamente hasta la etapa secundaria, después declinan lentamente, el tratamiento disminuye los títulos y se hacen negativos con la curación o en etapas muy tardías, los inconvenientes de la aparición retardada y la desaparición a largo plazo, les hace poco útiles para el diagnóstico de sífilis en etapa temprana o de larga evolución, además de que existen falsas positivas, por ello se insiste nuevamente en la necesidad de contar con una buena historia clínica.

Las pruebas que se basan en la identificación específica, se denominan *treponémicas* y son la “Micro Hemagglutination Assay para *T. pallidum*” (MHA-TP), “Fluorecent Treponemal Antibody-Absorbed” (FTA-abs), su relativa utilidad es la posibilidad de hacer un diagnóstico etiológico de las lesiones más temprano, pero tienen el gran inconveniente de permanecer positivas aún después de la curación y no son útiles para seguimiento de la respuesta al tratamiento. Parece ser que hay mayor número de pruebas falsas positivas tanto treponémicas como no treponémicas en sujetos HIV-positivos, por lo que si se detecta una lesión sospechosa en uno de estos enfermos y las pruebas son negativas, la biopsia de la misma está indicada (una de las poquísimas ocasiones) para identificación microscópica de esta espiroqueta.

El manejo es a base de penicilina, las mujeres embarazadas alérgicas a ella, deben ser desensibilizadas ya que el único antibiótico útil además de la penicilina es la doxicilina contraindicada durante la gestación.

La administración de la penicilina puede ocasionar la llamada reacción de Jarisch-Herxheimer particularmente en casos de sífilis temprana y consiste en cuadro febril, con cefalea, hipotensión y mialgias, la mayoría de las veces se controla con antipiréticos, excepcionalmente se requiere la administración de corticoesteroides. Se supone que es ocasionada por la respuesta inflamatoria debida a la destrucción de los treponemas aunque todo son hipótesis, lo que es cierto es que **no** se trata de reacción alérgica al antibiótico y es conveniente advertirles a los pacientes sobre la posibilidad de que ocurra.

Se trata de una enfermedad de notificación obligatoria y es indispensable que se familiarice con las medidas profilácticas. No hay vacuna disponible.

b. Trepanomatosis no venéreas.

Constituyen un grupo de infecciones potencialmente incapacitantes y sobre todo deformantes que atacan principalmente a niños de las regiones tropicales y subtropicales en donde son endémicas. Son crónicas con periodos de mejoría y recaída con afectación de la piel, y no se transmiten sexualmente. Las bacterias son antigénicamente idénticas al *T. pallidum subs. pallidum* haciendo imposible hasta el momento actual la diferenciación serológica entre cada uno de ellos por lo que el diagnóstico se hace a base del cuadro clínico y el comportamiento epidemiológico. Se ha logrado al igual que con la sífilis una disminución de los casos en todo el mundo mediante el empleo de penicilina, sin embargo aún existen áreas endémicas en África Central y del Oeste así como en algunos países árabes.

T. pallidum subs. endemicum ocasiona la llamada “sífilis endémica” o “bejel”, también se le identifica con otros nombres locales según la región, cursan la mayor parte de las veces con lesiones ulceradas en boca y faringe pudiendo existir lesiones cutáneas, linfadenopatía y afectación ósea.

T. pallidum subs. pertenue ocasiona el “píán” que se caracteriza por la erupción en cara, manos pies y regiones genitales de excrescencias fungosas que se parecen a la frambuesa (de ahí porque también se llama “frambesia”), susceptibles de ulcerarse y ocasionar gran deformidad. Afecta también a huesos, mucosas y hay linfadenopatía. Las lesiones dolorosas llevan a la incapacidad.

T. pallidum subs. carateum ocasiona el llamado “mal del pinto”, caracterizado por las lesiones papulares eritematosas primarias, no ulceradas que se extienden y se acompaña con cambios de color.

Cursan lesiones nuevas con viejas y afectan principalmente las extremidades, con el tiempo hay atrofia y despigmentación. Todas estas infecciones también responden a la penicilina.

c. Otros treponemas.

Se identifican predominantemente en la boca y particularmente en la placa dental, ocasionan periodontitis aunque pueden existir en la cavidad oral sin causar enfermedad con excepción de *T. pectinovorum* y *T. vincetii* que siempre se asocian a lesiones.

T. vincentii ocasiona gingivitis ulcerosa y necrosante, las demás son capaces de originar lesiones ulcerosas menos graves.

La complejidad de estas espiroquetas orales es verdaderamente sorprendente, se siguen encontrando nuevas especies. Se visualizan en campo oscuro, por ello se pueden confundir con *T. pallidum subs. pallidum*, pero a diferencia de este, algunas si se pueden cultivar aunque el proceso es laborioso. Se encuentran casi siempre presentes en adultos con dentición normal y sin patología oral y su papel en las lesiones es difícil de interpretar ya que siempre que se aíslan se les encuentra asociados a otras bacterias principalmente las fusiformes, aumentando la confusión porque las cultivadas no causan por si mismas la enfermedad en animales, lo que sucede cuando se mezclan con otras bacterias por lo que se tiende a emplear el término de *complejo fuso-espiroqueta* particularmente en aquellas lesiones de estomatitis gangrenosa que previamente hemos descrito como **noma**.

d. Leptospira

Es una espiroqueta que pertenece a la familia Leptospiraceae. *L. interrogans* es patógena para el humano y animales, se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos y produce la *zooantroponosis* llamada leptoespirosis. Es una infección ampliamente distribuida, la bacteria permanece asintomática en animales domésticos o salvajes durante muchos meses en los tubulos contorneados del riñón, el microorganismo al expulsarse con la orina sobrevive por semanas o meses en agua y tierra. El humano se contagia o por contacto con los animales o con la bacteria en el medio ambiente por lo que se encuentran en riesgo los manejadores de ganado, trabajadores en sistemas de drenaje y soldados, la convivencia con perros y ganado tan habitual en algunas naciones, es un factor predisponente, así como las inundaciones en épocas de lluvia. La bacteria penetra a través de excoriaciones o membranas integras como la conjuntiva, el epitelio genitourinario o la orofaringe, el polvo contaminado permite su llegada al aparato respiratorio, también se ha demostrado la transmisión transplacentaria al feto. Se disemina por vía hemática y 48 horas después se puede encontrar a esta espiroqueta en todos los tejidos sí como en líquido cefalorraquídeo, sin embargo no se inicia de inmediato la respuesta inflamatoria o pirogénica, el periodo de incubación oscila entre 3 y 30 días. La lesión más característica es la vasculitis de pequeños vasos que inicialmente permite al escape de los eritrocitos

a través de la pared y va seguida de hemorragia franca debido a daño capilar que a su vez lleva a colestasis y lesiones hepatocelulares, en los riñones ocasiona nefritis intersticial y necrosis tubular que puede llegar a insuficiencia renal aguda. Las lesiones pulmonares ocasionan insuficiencia respiratoria aguda y hemorragia, pudiéndose observar también miocarditis y arteritis coronaria, en los músculos estriados aparece necrosis hialina e infiltración hemorrágica de las miofibrillas, puede llegar a un estado de choque de etiología mixta, ya que se pierde volumen por diarrea y vómito, hay problemas cardiacos por miocarditis, y las resistencias vasculares disminuyen por un cuadro semejante a la sepsis Gram negativa. Existen dos modalidades, la anictérica y el síndrome de Weil (1848-1916) con ictericia amarillo-rojiza llamada “rubicunda” con niveles de bilirrubina hasta por arriba de 15mgs, orina oscura y **sin** acolia.

La sospecha es además de clínica, epidemiológica; la confirmación se hace mediante el aislamiento de *L. interrogans* la cual se visualiza en campo oscuro y se cultiva. El diagnóstico serológico es el más empleado y se basa en técnicas de aglutinación y de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) aunque existen algunos “kits” comerciales con el inconveniente de no determinar serotipos. La bacteria es sensible a la penicilina (cuya administración también puede ocasionar reacción de Jarisch-Herxheimer) y doxiciclina, esta última se puede emplear como profiláctica en aquellos que visitan áreas endémicas por periodos breves.

e. Borrelia

Tienen la morfología típica de las espiroquetas, no se tiñen con Gram pero tienen afinidad a los colorantes con anilina. Toas las infecciones por Borrelia se transmiten por artrópodos y en consecuencia, a pesar de encontrarse en todo el mundo, hay una fuerte influencia regional dependiendo de donde se encuentre el vector. Predominan entre individuos que visitan el campo, aunque también tienen mucho que ver con las características de la vivienda y hábitos personales y en condiciones de hacinamiento como en albergues siempre existe el riesgo de un brote. Cuando existe el antecedente de que un paciente ha tenido mordidas por piojos o garrapatas, siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de infección por alguna especie Borrelia.

Fiebre recurrente

Las garrapatas de la especie *Ornithodoros* y el piojo humano *Pediculus humanus* al picar pueden ocasionar la enfermedad llamada fiebre recurrente que es producida por *Borrelia recurrentis*, espiroqueta que se introduce al aplastar al piojo con el rascado y liberar este su hemolinfa contaminada con *B. recurrentis* que se introduce por las abrasiones cutáneas ocasionadas por las uñas. También se puede transmitir por transfusión sanguínea, empleo de drogas por vía endovenosa, el manejo de muestras en el laboratorio y hasta mordidas de monos infectados.

Lo que ocasiona el cuadro característico es la “variación antigénica” producida por las proteínas de la superficie de la Borrelia llamadas “proteínas pequeñas y grandes variables”, los periodos asintomáticos y los de fiebre recurrente se asocian

precisamente con los cambios de esas proteínas, los microorganismos se escapan de la erradicación modificando esas superficies antigénicas. Los periodos febriles y afebriles caracterizan el padecimiento y a este se puede asociar alteraciones del sensorio, ictericia, petequias del tronco, extremidades y mucosas, esputo hemotoípico, uveítis, iridociclitis, parálisis de pares craneales, miocarditis, artritis y ruptura del bazo. *B. duttoni*, *B. hermsii*, *B. parkeri*, *B. turicatae* y quizás otras también ocasionan la enfermedad.

Se puede diagnosticar identificando a las espiroquetas en un frotis de sangre obtenida durante el cuadro febril, teñida con tincura de Wright o Giemsa y examinadas en el microscopio bajo campo brillante, es posible de visualizarles también directa o indirectamente con tinción inmunofluorescente con el microscopio fluorescente. Las pruebas serológicas son útiles sin embargo pueden dar falsas positivas en sujetos infectados previamente por otras espiroquetas.

Son sensibles a la penicilina eritromicina y tetraciclinas. Durante el tratamiento puede aparecer la reacción de Jarisch-Herxheimer ya descrita previamente en relación al manejo de otras infecciones por espiroquetas, se recomiendan las precauciones habituales. Siempre serán superiores las medidas profilácticas y los cuidados pertinentes particularmente durante campamentos y actividades en el campo.

Enfermedad de Lyme

En 1975 se descubrió una bacteria de la que se dijo “es una espiroqueta semejante a treponema”, actualmente se considera la causante de la llamada enfermedad de Lyme, caracterizada por artritis, eritema migrans y afectación del CNS, se acepta que la bacteria responsable es en efecto una espiroqueta que ha sido denominada *Borrelia burgdorferi* y que la enfermedad se transmite por piquete de la garrapata del grupo Ixodes. *B. garinii* y *B. afzelli* se han asociado a una enfermedad semejante en Europa. El eritema se presenta en el sitio de la mordedura de la garrapata y aparece como una mácula (en ocasiones pápula) roja que se extiende hacia afuera durante días o semanas y es bastante extenso. (>70 cms. de diámetro) con promedio de 16 cms., se puede confundir con celulitis, la lesión predomina en zonas de pliegues como la axila, la ingle o la fosa poplíteica o bien en donde el bicho encuentra un obstáculo como el elástico del calzón, el borde del bassiere o la línea del pelo. Muchas veces el paciente no se acuerda de la mordida y la garrapata no se encuentra pegada. El cirujano debe tener en cuenta la posibilidad de esta etiología en sujetos que viven en zonas endémicas particularmente al ser consultado para evaluar una posible zona de celulitis, ya que se trata de una enfermedad regional y estacional. Además de artritis. Puede ocasionar neuroborreliosis la cual cursa con parálisis facial la cual a diferencia de la idiopática o de Bell ((1774-1842) se asocia a síntomas generales. *B. burgdorferi* también ocasiona meningitis crónica basilar, radiculitis y más rara vez encefalitis. Puede transmitirse por transfusión sanguínea ya que hay una fase de espiroquetemia, hasta la fecha sigue causando sorpresa la intensa respuesta inflamatoria ante la presencia de mínimas cantidades de la bacteria la cual es sensible a amoxicilina, penicilina, cefalosporinas y doxiciclina, se han reportado casos de la reacción de Jarisch-Herxheimer al inicio del tratamiento, se cuenta con una vacuna.

f. *Spirillum*

Existe una zoonosis que se denomina enfermedad por mordida de rata, y es ocasionada por *S. moniliformis* (predominante en Asia) y *S. minus* (predominante en las Américas) espiroquetas que se aíslan de ratas, ardillas, ratones, algunas veces gatos y otros animales que se alimentan de estos roedores que les transmiten al morder o producir arañazos, es posible así mismo que se adquiera por ingesta de agua o leche contaminadas en cuyo caso se conoce como fiebre de Haverhill (lugar en Massachussets EE.UU. en donde ocurrió un brote epidémico en 1925). La herida habitualmente cursa sin complicaciones y sana rápidamente, pero tres semanas después se presenta fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y un rash que puede ser petequial o maculopapular que afecta predominantemente las extremidades y curiosamente al igual que la sífilis las palmas y plantas. El 50% de los pacientes manifiestan artritis migratoria no purulenta pero si no hay tratamiento oportuno se complica con destrucción de las articulaciones, abscesos múltiples, neumonía, endocarditis, parotiditis, pancreatitis y pericarditis. La bacteria se puede aislar del líquido sinovial, la sangre y otros líquidos corporales

Es complicado cultivarles, se requieren de medios especiales pero se suelen verse en campo oscuro, sin embargo en ocasiones se omite el diagnóstico por no tener una buena historia clínica que señale la agresión inicial.

El antibiótico de elección es la penicilina, las tetraciclinas también son efectivas.

Micoplasmas

Todos pertenecen al orden de los Micoplasmatales dentro de la clase Mollicutes (Gr. piel blanda), Se reconocen más de 150 especies y se les encuentra en humanos, animales, plantas e insectos. Los asociados al humano son *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Acholeplasma*.

Son los organismos vivos independientes más pequeños, en la vecindad de los 200 nm se acercan a los virus grandes.

M. pneumoniae es responsable por aproximadamente el 20% de los casos de neumonía que puede complicarse con alteraciones neurológicas como coma o psicosis o bien más focalizadas (ataxia, coreoatetosis, y estatus epiléptico no convulsivo). Al cuadro ventilatorio también se puede agregar anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica y la formación de aglutininas frías. Pericarditis, hemopericardio miocarditis, bloqueo cardíaco, artritis migratoria, iritis, glomerulonefritis, hepatitis, pancreatitis, esplenomegalia, polimiositis, abscesos tubarios y priapismo son muchas de las manifestaciones que se pueden asociar a casos graves de neumonía por *M. pneumoniae*. Aunque se puede cultivar, no es un procedimiento sencillo por lo que se prefiere la serología. Es sensible a eritromicina y tetraciclinas.

M. hominis es un comensal del aparato genitourinario, particularmente el femenino encontrándose en el 50% de las mujeres con vida sexual activa y el 30% de los varones. Es causante de abscesos de las glándulas de Bartholino (1655-1738), de enfermedad pélvica inflamatoria, pielonefritis, fiebre puerperal, infección de

heridas quirúrgicas poscesarea y absceso retroperitoneal posparto. Suele infectar al feto *in útero* o durante el nacimiento ocasionando infección neonatal e incluso óbito y complicar el monitoreo fetal con infección de las heridas del cuero cabelludo.

M. hominis ocasiona infecciones en pacientes transplantados y con prótesis así como en otros sitios como cerebro, pulmones, piel, peritoneo y articulaciones. Son Gram invisibles habiéndose empleado la tinción inmunofluorescente para verles. Es sensible a eritromicina y clindamicina.

M. fermentans, *M. orale*, *M. pirum*, *M. penetrans*, *M. felis*, *M. salivarum* y *M. edwardii* son otros micoplasmas asociados a infecciones en pacientes inmunocomprometidos, particularmente con SIDA.

Ureaplasma urealyticum coloniza el trayecto genitourinario del 75% de las mujeres y el 45% de los hombres sexualmente activos, ocasiona uretritis no gonocócica así como salpingitis y enfermedad pélvica inflamatoria. En pacientes con inmunodeficiencia asociada a cromosoma X y neonatos prematuros pueden ser afectados al igual que sujetos transplantados; son sensibles a las tetraciclinas.

REFERENCIAS

1. Compendium of Measures To Control *Chlamydia psittaci* Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis). CDC 200; 49(RR08):1-17.
2. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 12-2001. A 16-year-old boy with an altered mental status and muscle rigidity. N Engl J Med 2001; 344(16):1232-1239.
3. ATS adopts diagnostic standards for tuberculosis. American Thoracic Society. Am Fam Physician 2001; 63(5):979-980.
4. a'Aldeen DA, Neal KR, it-Tahar K et al. Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. J Clin Microbiol 2000; 38(6):2311-2316.
5. Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ. Management of skin and soft-tissue infections in the emergency department. Infect Dis Clin North Am 2008; 22(1):89-116, vi.
6. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med 2001; 29(7 Suppl):S109-S116.
7. Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. Gastroenterol Clin North Am 2006; 35(2):315-335.
8. Baliga S, Shenoy S, Wilson G, Katara V. An unusual case of actinomycosis. Ear Nose Throat J 2002; 81(1):44-45.
9. Bandera A, Gori A, Rossi MC et al. A case of costochondral abscess due to *Corynebacterium minutissimum* in an HIV-infected patient. J Infect 2000; 41(1):103-105.
10. Barlan I, Bahceciler NN, Akdis M, Akdis CA. *Bacillus Calmette-Guerin*, *Mycobacterium bovis*, as an immunomodulator in atopic diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2006; 26(2):365-77, ix.
11. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346(5):334-339.
12. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev 2005; 18(1):205-216.
13. Bossink AW, Groeneveld AB, Koffeman GI, Becker A. Prediction of shock in febrile medical patients with a clinical infection. Crit Care Med 2001; 29(1):25-31.
14. Braverman PK. Sexually transmitted diseases in adolescents. Med Clin North Am 2000; 84(4):869-vii.
15. Breitschwerdt EB, Maggi RG, Sigmon B, Nicholson WL. Isolation of *Bartonella quintana* from a woman and a cat following putative bite transmission. J Clin Microbiol 2007; 45(1):270-272.
16. Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. N Engl J Med 1999; 340(3):184-189.

17. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(1):143-148.
18. Brown K, Prescott J. Leptospirosis in the family dog: a public health perspective. *CMAJ* 2008; 178(4):399-401.
19. Buggy D. Can anaesthetic management influence surgical-wound healing? *Lancet* 2000; 356(9227):355-357.
20. Burke M. Scars. Can they be minimised? *Aust Fam Physician* 1998; 27(4):275-278.
21. Bustamante J, Aksu G, Vogt G et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(1):32-38.
22. Cadavid D, Sondey M, Garcia E, Lawson CL. Residual brain infection in relapsing-fever borreliosis. *J Infect Dis* 2006; 193(10):1451-1458.
23. Campbell DA, Jr., Henderson WG, Englesbe MJ et al. Surgical site infection prevention: the importance of operative duration and blood transfusion—results of the first American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. *J Am Coll Surg* 2008; 207(6):810-820.
24. Castro JG, Espinoza L. Nocardia species infections in a large county hospital in Miami: 6 years experience. *J Infect* 2007; 54(4):358-361.
25. Chan EC, McLaughlin R. Taxonomy and virulence of oral spirochetes. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15(1):1-9.
26. Chan KY, Lam HS, Cheung HM et al. Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. *Crit Care Med* 2009; 37(8):2441-2447.
27. Chen W, Chen CH, Chiu KL et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with pyogenic liver abscess requiring intensive care. *Crit Care Med* 2008; 36(4):1184-1188.
28. Chierichetti F, Arbustini E, Arici V, Moghadam SP, Conti B, Bagliani A. Identificaiton of chlamydia pneumoniae DNA in caroitd plaques. *Angiology* 2000; 51(10):827-830.
29. Choi E. Tularemia and Q fever. *Med Clin North Am* 2002; 86(2):393-416.
30. Chrysos E, Athanasakis E, Saridaki Z et al. Surgical repair of incisional ventral hernias: tension-free technique using prosthetic materials (expanded polytetrafluoroethylene Gore-Tex Dual Mesh). *Am Surg* 2000; 66(7):679-682.
31. Clancy R, Ren Z, Pang G, Fletcher P, D'Este C. Chronic Chlamydia pneumoniae infection may promote coronary artery disease in humans through enhancing secretion of interleukin-4. *Clin Exp Immunol* 2006; 146(2):197-202.
32. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR et al. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29(4):880-886.
33. Coulter P, Lema C, Flayhart D et al. Two-year evaluation of *Borrelia burgdorferi* culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10):5080-5084.

34. Dehio C, Gray-Owen SD, Meyer TF. Host cell invasion by pathogenic *Neisseriae*. *Subcell Biochem* 2000; 33:61-96.
35. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(1):17-34.
36. Devriese PP, Devriese LA. Historical aspects of botulinum toxin. *Neurology* 2001; 57(6):1144.
37. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(1):43-51.
38. Do PH, Caumes E, Bricaire F. [Emerging and re-emerging infectious diseases—a challenge for public health]. *Praxis (Bern 1994)* 2000; 89(4):125-132.
39. Dodiuk-Gad R, Dyachenko P, Ziv M et al. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: A retrospective study of 25 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3):413-420.
40. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin* 2008; 26(2):191-202, v.
41. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE, Jr. Tick-borne relapsing fever in North America. *Med Clin North Am* 2002; 86(2):417-4ix.
42. Dyet KH, Martin DR. Sequence variation in the *porB* gene from B:P1.4 meningococci causing New Zealand's epidemic. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2):838-842.
43. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999; 53(8):1850-1853.
44. Fan J, Kraft AJ, Henrickson KJ. Current methods for the rapid diagnosis of bioterrorism-related infectious agents. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(5):817-viii.
45. Farnsworth N, Rosen T. Endemic treponematoses: review and update. *Clin Dermatol* 2006; 24(3):181-190.
46. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001; 345(22):1601-1606.
47. Fergie JE, Purcell K. Nocardiosis in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(7):711-714.
48. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129(6):1653-1672.
49. Fiorillo L, Robinson JL. Localized tetanus in a child. *Ann Emerg Med* 1999; 33(4):460-463.
50. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(12):775-786.
51. French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334(7585):143-147.
52. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(5):328-337.
53. Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28(3):643-648.

54. Gottlieb GS, Fowler VG, Jr., Kong LK et al. Staphylococcus aureus bacteremia in the surgical patient: a prospective analysis of 73 postoperative patients who developed Staphylococcus aureus bacteremia at a tertiary care facility. *J Am Coll Surg* 2000; 190(1):50-57.
55. Groth D, Henderson SO. Necrotizing fasciitis due to appendicitis. *Am J Emerg Med* 1999; 17(6):594-596.
56. Guide SV, Holland SM. Host susceptibility factors in mycobacterial infection. Genetics and body morphotype. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(1):163-186.
57. Hall V, Talbot PR, Stubbs SL, Duerden BI. Identification of clinical isolates of actinomyces species by amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(10):3555-3562.
58. Hallett M. One man's poison—clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1999; 341(2):118-120.
59. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician* 2009; 79(10):879-886.
60. Hearne CB, Eckford J, Forjuoh SN. The gardener's cellulitis. *Am J Med* 2009; 122(1):27-28.
61. Heinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg* 2002; 183(2):179-190.
62. High K. Immunizations in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(3):669-6ix.
63. Hodgson NC, Malthaner RA, Ostbye T. The search for an ideal method of abdominal fascial closure: a meta-analysis. *Ann Surg* 2000; 231(3):436-442.
64. Holty JE, Kim RY, Bravata DM. Anthrax: a systematic review of atypical presentations. *Ann Emerg Med* 2006; 48(2):200-211.
65. Hull MW, Chow AW. Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):265-82, v.
66. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of Clostridium difficile infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(2):88-101.
67. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet* 1999; 353(9153):655-660.
68. Johnson EA. Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. *Annu Rev Microbiol* 1999; 53:551-575.
69. Jones N, Khoosal M, Louw M, Karstaedt A. Nocardial infection as a complication of HIV in South Africa. *J Infect* 2000; 41(3):232-239.
70. Kholwadwala S, Benink E. Unusual cause of acute respiratory distress: gonococcal endocarditis. *Am J Emerg Med* 2000; 18(4):502-503.
71. Kimberger O, Fleischmann E, Brandt S et al. Supplemental oxygen, but not supplemental crystalloid fluid, increases tissue oxygen tension in healthy and anastomotic colon in pigs. *Anesth Analg* 2007; 105(3):773-779.
72. Kimura F, Sasaki N, Uehara H. Long-term recurrent infection of tetanus in an elderly patient. *Am J Emerg Med* 2001; 19(2):168.
73. Kobayashi S, Negoro K, Uchida K et al. Successful treatment of nonclostridial gas gangrene extending from retroperitoneum to thigh associated with occult cecal cancer. *J Orthop Sci* 2007; 12(6):585-591.

74. Koga M, Yuki N, Tai T, Hirata K. Miller Fisher syndrome and *Haemophilus influenzae* infection. *Neurology* 2001; 57(4):686-691.
75. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3):581-607, vi.
76. Kyriacou DN, Adamski A, Khardori N. Anthrax: from antiquity and obscurity to a front-runner in bioterrorism. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(2):227-51, viii.
77. LaFond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1):29-49.
78. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131(6):1898-1906.
79. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(5):281-290.
80. Laurenson I, Sangra M, Thompson C. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 345(9):699.
81. Lee SD, Kang SO, Hah YC. *Hongia* gen. nov., a new genus of the order Actinomycetales. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50 Pt 1:191-199.
82. Lee TH, Hsueh PR, Yeh WC, Wang HP, Wang TH, Lin JT. Low frequency of bacteremia after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(2):223-225.
83. Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1):265-269.
84. Lomar AV, Diament D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1):23-viii.
85. Loran MJ, McErlean M, Wilner G. Massive hemolysis associated with *Clostridium perfringens* sepsis. *Am J Emerg Med* 2006; 24(7):881-883.
86. Lowry SF. The stressed host response to infection: the disruptive signals and rhythms of systemic inflammation. *Surg Clin North Am* 2009; 89(2):311-26, vii.
87. Lu DW, Lippitz J. Complications of botulinum neurotoxin. *Dis Mon* 2009; 55(4):198-211.
88. Lupi O, Madkan V, Tyring SK. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):559-578.
89. Mahon BE, Rosenman MB, Graham MF, Fortenberry JD. Postpartum *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6):1320-1325.
90. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(3):383-398.
91. Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002; 30(3):706-708.
92. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9285):876-880.
93. Miller KE. Diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Am Fam Physician* 2006; 73(10):1779-1784.

94. Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: a community pathogen. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(1):35-52.
95. Morar P, Makura Z, Jones A et al. Topical antibiotics on tracheostoma prevents exogenous colonization and infection of lower airways in children. *Chest* 2000; 117(2):513-518.
96. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Med Clin North Am* 2000; 84(1):123-148.
97. Nakamura Y, Daya M. Use of appropriate antimicrobials in wound management. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(1):159-176.
98. Naradzay J, Barish RA. Approach to ophthalmologic emergencies. *Med Clin North Am* 2006; 90(2):305-viii.
99. Noah DL, Huebner KD, Darling RG, Waeckerle JF. The history and threat of biological warfare and terrorism. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20(2):255-271.
100. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3):563-579.
101. Ochsner A DMMS. Pyogenic abscess of the liver. An analysis of 47 cases with review of the literature. *Am J Surg* 1938; 40:292-319.
102. Okolo S, Chukwu G, Egbuonu I et al. Oral hygiene and nutritional status of children aged 1-7 years in a rural community. *Ghana Med J* 2006; 40(1):22-25.
103. Oteo J, Aracil B, Ignacio AJ, Luis Gomez-Garces J. [Significant bacteremias by *Corynebacterium amycolatum*: an emergent pathogen]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(3):103-106.
104. Paster BJ, Falkler JW, Jr., Enwonwu CO et al. Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2187-2191.
105. Pelzer K, Tietz HJ, Sterry W, Haas N. Isolation of both *Sporothrix schenckii* and *Nocardia asteroides* from a mycetoma of the forefoot. *Br J Dermatol* 2000; 143(6):1311-1315.
106. Phupong V, Sueblinvong T, Pruksananonda K, Taneepanichskul S, Triratanachat S. Uterine perforation with Lippes loop intrauterine device-associated actinomycosis: a case report and review of the literature. *Contraception* 2000; 61(5):347-350.
107. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(5):323-334.
108. Polk HC, Jr., Christmas AB. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections. *Am Surg* 2000; 66(2):105-111.
109. Pujar T, Spinello IM. A 38-year-old woman with heroin addiction, ptosis, respiratory failure, and proximal myopathy. *Chest* 2008; 134(4):867-870.
110. Qadan M, Cheadle WG. Common microbial pathogens in surgical practice. *Surg Clin North Am* 2009; 89(2):295-310, vii.
111. Randhawa GS, Bishai WR. Beneficial impact of genome projects on tuberculosis control. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16(1):145-161.

112. Rastogi N, Legrand E, Sola C. The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. *Rev Sci Tech* 2001; 20(1):21-54.
113. Redbord KP, Shearer DA, Gloster H et al. Atypical Mycobacterium furunculosis occurring after pedicures. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3):520-524.
114. Rice DH. Chronic inflammatory disorders of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(5):813-818.
115. Rietschel P, Chapman PB. Immunotherapy of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(3):751-766.
116. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1-47.
117. Rogers RL, Perkins J. Skin and soft tissue infections. *Prim Care* 2006; 33(3):697-710.
118. Rojas-Espinosa O, Lovik M. Mycobacterium leprae and Mycobacterium lepraemurium infections in domestic and wild animals. *Rev Sci Tech* 2001; 20(1):219-251.
119. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on Haemophilus influenzae serotype b and meningococcal vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(2):337-52, vi.
120. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1378-1388.
121. Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(4):989-1017.
122. Rubegni P, Marano MR, De AG, Pianigiani E, Bilenchi R, Fimiani M. Sweet's syndrome and Chlamydia pneumoniae infection. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5):862-864.
123. Ruocco E, Donnarumma G, Baroni A, Tufano MA. Bacterial and viral skin diseases. *Dermatol Clin* 2007; 25(4):663-76, xi.
124. Said G. Infectious neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25(1):115-137.
125. Sampedro MF, Patel R. Infections associated with long-term prosthetic devices. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(3):785-819, x.
126. Schlicht MJ, Lovrich SD, Sartin JS, Karpinsky P, Callister SM, Agger WA. High prevalence of genital mycoplasmas among sexually active young adults with urethritis or cervicitis symptoms in La Crosse, Wisconsin. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10):4636-4640.
127. Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4 Suppl):S107-S110.
128. Schneider DJ, Reid JS. Images in clinical medicine. Gas gangrene associated with occult cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1615.
129. Schulein R, Seubert A, Gille C et al. Invasion and persistent intracellular colonization of erythrocytes. A unique parasitic strategy of the emerging pathogen Bartonella. *J Exp Med* 2001; 193(9):1077-1086.
130. Schuster GS. Bacterial and protozoal infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(4):797-816.

131. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2):338-381.
132. Sessler DI. Non-pharmacologic prevention of surgical wound infection. *Anesthesiol Clin* 2006; 24(2):279-297.
133. Sethi S. Coinfection in exacerbations of COPD: a new frontier. *Chest* 2006; 129(2):223-224.
134. Sharkawy AA. Cervicofacial actinomycosis and mandibular osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):543-56, viii.
135. Shimizu T, Harada M, Zempo N et al. Nonclostridial gas gangrene due to *Streptococcus anginosus* in a diabetic patient. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 2):347-349.
136. Simpson LL. Botulinum toxin: potent poison, potent medicine. *Hosp Pract (Minneap)* 1999; 34(4):87-91.
137. Sizaire V, Nackers F, Comte E, Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5):288-296.
138. Somsouk M, Shergill AK, Grenert JP, Harris H, Cello JP, Shah JN. Actinomycosis mimicking a pancreatic head neoplasm diagnosed by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(1):186-187.
139. Stone MM, Vannier AM, Storch SK, Peterson C, Nitta AT, Zhang Y. Brief report: meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N Engl J Med* 1995; 333(9):561-563.
140. Swartz MN. Attacking the pneumococcus—a hundred years' war. *N Engl J Med* 2002; 346(10):722.
141. Tambay R, Cote J, Bourgault AM, Villeneuve JP. An unusual case of hepatic abscess. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(9):615-617.
142. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9283):696-701.
143. Torgerson TR. Immune dysregulation in primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(2):315-3ix.
144. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev* 2002; 16(2):144-160.
145. van Passel MW, van der EA, Bart A. Plasmid diversity in neisseriae. *Infect Immun* 2006; 74(8):4892-4899.
146. Van VM. Prevention and treatment of sexually transmitted diseases: an update. *Am Fam Physician* 2007; 76(12):1827-1832.
147. Vázquez-Navarro E. *Terapéutica Quirúrgica General*. 1era ed. Puebla, México: Francisco Méndez Oteo; 201.
148. Wahie S, Ong E, Charlton FG, Reynolds NJ. An ancient malady. *Am J Med* 2006; 119(12):1039-1042.
149. Wali D, Sanchez J, Gilchrist B, Cash S, Anderson V, Ramenofsky M. Actinomycosis imitating an adrenal tumor. *J Pediatr Surg* 2002; 37(6):930-931.

150. Waller EA, Roy A, Brumble L, Khoor A, Johnson MM, Garland JL. The expanding spectrum of *Mycobacterium avium* complex-associated pulmonary disease. *Chest* 2006; 130(4):1234-1241.
151. Wang CC, Mattson D, Wald A. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(4):445-449.
152. Weber DJ, Rutala WA. Recognition and management of anthrax. *N Engl J Med* 2002; 346(12):943-945.
153. Weil HP, Fischer-Brugge U, Koch P. Potential hazard of wound licking. *N Engl J Med* 2002; 346(17):1336.
154. Weisberg IS, Brown RS, Jr., Sigal SH. Hepatitis B and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11(4):893-916, ix.
155. Weisberg SS. Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context, Part I. *Dis Mon* 2007; 53(9):422-466.
156. Weisberg SS. Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context, Part II. *Dis Mon* 2007; 53(10):467-528.
157. Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge. *J Mol Diagn* 2006; 8(1):3-15.
158. Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M et al. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1366-1371.
159. Younggren BN, Denny M. Emergency management of difficult wounds: part II. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(1):123-134.

CAPÍTULO 3

INMUNOLOGÍA QUIRÚRGICA.

El término inmunidad (L. *immunitis* = libre) engloba el complejísimo mecanismo que permite al ser humano reconocer, inactivar y rechazar un sinnúmero de sustancias ajenas a su organismo que se denominan antígenos (Gr. *gennan* = producir).

La inmunología ha sido uno de los campos más privilegiados de la investigación biomédica como lo constata el hecho de que al primer premio Nobel de medicina y fisiología otorgado en 1901 a Von Behring (1854-1917) por sus trabajos sobre la inmunización contra la difteria, hayan seguido otros doce desde entonces otorgados a 24 pioneros en este terreno, el último en 1996 a Doherty y Zinkernagel por insistir en la importancia no sólo de mantener la inmunidad del individuo sino de preservar la del “rebaño humano”

Se inició hace más de 200 años cuando Jenner (1749-1823) empleó el suero de una viruela de vaca procedente de la mano de una ordeñadora para inocular a un adolescente y demostrar seis semanas después que estaba protegido contra la viruela. La evolución ha sido vertiginosa y actualmente no sólo se habla del estado de inmunidad sino del Sistema de Vigilancia Inmunológica (SVI) sus alteraciones como las enfermedades alérgicas y autoinmunes, los problemas que ocasiona como el rechazo de órganos o tejidos y la manipulación del propio Sistema para hacerlo “tolerante” a ciertos antígenos.

Todo este SVI consiste de un complejo “mundo” de células y moléculas que es dinámico, porque independientemente de los sistema de defensa con los que nacemos (*inmunidad innata*), somos capaces de producir nuevas medidas de protección a medida que nos ponemos en contacto con partículas desconocidas al propio sistema (*inmunidad adquirida*). Además, puede ser activa o pasiva y específica o no específica.

Es indispensable entender que se trata de un Sistema que funciona como un todo unificado, y que cualquier alteración en alguna de sus partes resulta en problemas serios para el individuo ya que de él depende la protección contra sustancias químicas, microorganismos y el cáncer.

Existen tres líneas de defensa a la que debe enfrentarse cualquier agente patógeno, la primera son forma las barreras de superficie como enzimas y moco que o son antibacterianas o impiden la adhesión de la bacteria y dado que ni la piel (y otras superficies queratinizadas) ni las mucosas son atractivas para estos

agresores, deben penetrar el ectodermo para hacer daño, pero en cuanto lo hace encuentra a las otras dos líneas, las inmunidades innata y adquirida que preservan lo propio y destruyen lo ajeno al organismo protegiendo así la vida.

Características del sistema inmune.

a. *Tolerancia*

La propiedad básica del sistema inmune es que puede reconocer lo *propio* de lo *no propio*, que es lo que determina la sobrevivencia y el desarrollo en el delicado balance entre la *tolerancia* a lo propio (amigo) y el *rechazo* de lo ajeno (enemigo). Cuando se pierde, se desata la tragedia de la enfermedad autoinmune.

Existen sustancias en los tejidos como las lipoproteínas del Sistema Nervioso Central (SNC), la córnea, el cristalino o el coloide de los folículos tiroideos, los que aunque antigénicos no están en contacto con el mecanismo inmune, ya sea porque haya una barrera hematoencefálica, no exista irrigación vascular o carezcan de drenaje linfático. De hecho, por ello la cámara anterior del ojo se considera como un sitio “inmunológicamente privilegiado” ya que ahí no hay rechazo. En estadios tempranos del desarrollo, cuando el sistema inmune es inmaduro, se puede manipular de tal manera que acepte ciertos antígenos, es decir puede hacerse “tolerante”, un recién nacido puede ser inducido a aceptar injertos cutáneos de donadores ajenos, o bien un adulto puede hacerse “artificialmente tolerante” por ejemplo drenando el conducto torácico (aunque pagando por ello un alto precio biológico).

Sin embargo, hoy en día hay que pensar, de acuerdo a la biología molecular, que quizá las estructuras de los autoantígenos (AGS) son idénticas a las de los ajenos y de que los linfocitos no reconocen en sí amigos de enemigos, sino que su actividad es disparada por cambios en microambientes generados por la presencia de las citoquinas inflamatorias. Con esta hipótesis, se establece la pregunta aún sin responder de como la autoreactividad fisiológica (normal) de los linfocitos se transforma en una actividad patológica. Aún hay muchas preguntas que responder en este sentido, la enfermedad autoinmune además de ser asombrosa es compleja de entender y con evolución habitualmente no satisfactoria.

b. *Memoria inmunológica.*

Ningún otro sistema con la excepción del cerebro cuenta con la maravillosa capacidad de la *memoria*, la inmunológica perfecciona la respuesta contra agentes microbianos, entre más ocasiones actúen sobre el huésped se podrá reaccionar con mucha más rapidez ya que la memoria reconoce a estas partículas como extrañas de inmediato para actuar contra ellas y con ello también al mismo tiempo revitaliza su habilidad para no olvidarles (reforzamiento).

c. *Vigilancia*

El sistema se encuentra en permanente vigilia rastreando y buscando para combatir a cualquier entidad ajena que por alguna razón entra al organismo.

d. *Ampliación biológica*

Cada componente del sistema inmune tiene sus propias capacidades, sin embargo ninguno de ellos actúa sólo, se trata en sí de una orquesta en la que cada cual tienen una función pero la participación individual se suma al esfuerzo conjunto determinando con ello una “*ampliación*” (lat. *amplificare* ampliar) de la capacidad de cada componente, en este sentido por ejemplo la inmunidad innata aumenta de manera exponencial la capacidad de reconocimiento.

Antígenos y anticuerpos.

a. *Antígenos.*

Son moléculas orgánicas, naturales o sintéticas a menudo muy complejas y que aunque mayoritariamente de origen proteico, también pueden ser lípidos, polisacáridos (que necesitan generalmente acoplarse a una proteína para hacerse inmunogénicos) y ácidos nucleicos, todos con la capacidad específica de ser reconocidas como “extrañas” por el SVI.

Pueden provenir de una parte de los microorganismos, de células de órganos o tejidos transplantados, de componentes de los tejidos del mismo individuo, así como de sustancias productoras de alergia conocidos como *alergenos*, también se encuentran en los leucocitos formando el llamado sistema del antígeno leucocitario humano (ALH o en inglés HLA). Son moléculas complejas, entre otras cosas por ser capaces de despertar respuestas específicas contra ellas, para lo que requieren de un parte que determina su “*especificidad antigénica*” o epítoto (o epítotoes ya que con frecuencia tienen varios de ellos) que reacciona con los receptores celulares de los anticuerpos al desencadenarse la respuesta inmune, por ello también se denominan inmunógenos, y pueden hacerse más inmunogénicos al combinarse con sustancias llamadas adyuvantes.

Existen otras pequeñas moléculas llamadas haptenos (Gr. *haptein* = fijar, amarrar) que no son antigénicas por sí mismas pero que al unirse a una molécula “acarreadora” son capaces de despertar la producción de anticuerpos.

La respuesta inmune además de las propiedades de los AGS, depende de la *vía* de entrada para que estos se pongan en contacto con el SVI. (Intradérmica, respiratoria, intravenosa digestiva), así como de la *cantidad*, y la *concentración*. Se les puede medir por técnicas de radioinmuno-ensayo y enzimáticas.

b. *Anticuerpos*

Elemento indispensable para el funcionamiento adecuado del SVI son los linfocitos y de estos los B tienen la capacidad de producir en cuanto se encuentra con un antígeno, glicoproteínas denominadas inmunoglobulinas (Igs) o anticuerpos (ACS). Los ACS se encuentran en el plasma y circulan libremente llegando incluso hasta espacios extracelulares, sin embargo no se les encuentra en el líquido cefalorraquídeo (LCR), sus funciones son complejas y variadas estando determinadas por su estructura con dos cadenas “pesadas” y dos “ligeras” de aminoácidos unidas entre sí. Cada cadena a su vez tiene una porción “variable” (V) o dominio y una llamada “C” que es “constante” o permanente. La codificación de

las proteínas de los ACS es determinada genéticamente y las funciones de acuerdo a la estructura básicamente son dos, una que depende de la porción “variable” (paratope) o “idiotipo” encargada del *amarre* con el epítpe del antígeno que es única y específica para cada uno de ellos, y la otra originada por la porción constante que es de naturaleza biológica similar a otros ACS, conocida como “isotipo” con funciones no inmunológicas tales como unirse al complemento (C).

Los ACS específicos se unen a las bacterias por medio de la zona Fab. y así les preparan primero para la fagocitosis y después su destrucción; esta primera fase se llama opsonización, por ello a los ACS que promueven la “deglución” celular de los microorganismos se conocen como *opsoninas*. A este proceso sigue la participación del complemento que termina finalmente con la destrucción del agresor.

Las cadenas pesadas permiten la clasificación en 5 clases de inmunoglobulinas, denominadas A, D, E, G y M y cada una de ellas tiene características particulares.

IgA se encuentra en la leche materna, saliva, secreciones gastrointestinales, otros líquidos corporales y se producen hasta 4 grs. diarios

IgD tiene la importantísima función de complementar la actividad del linfocito haciéndole capaz de fijar los AGS en su superficie, sin embargo falta mucho para conocer su función exacta.

IgE hace posible que los mastocitos (Ger. *mast* comida) y los basófilos participen en reacciones de hipersensibilidad. Las enfermedades en las cuales se produce gran cantidad de IgE se llaman atópicas (Gr. *Atopos* = fuera de lugar) y aunque von Pirquet (1874-1929) acuñó el término alergia con otro propósito, actualmente se emplea indiscriminadamente. Las gentes con *atopia* producen una gran cantidad del anticuerpo IgE alérgeno-específica que induce la infiltración de los tejidos afectados por células T-a2.

IgG, no sólo es el más abundante de los anticuerpos, sino que además tiene funciones variadas como unir a los macrófagos con los receptores de los neutrófilos, ser el principal anticuerpo de la respuesta secundaria consecutiva a la que ocasiona la exposición inicial al AG y combatir extracelularmente a los microorganismos y sus toxinas. Atraviesa la placenta hacia el feto (lo que no hacen las demás) y se le encuentra en los espacios extravasculares. Se elevan por la memoria inmunológica.

IgM, también se les conoce como macroglobulinas y son el principal componente de la respuesta primaria ante un AG; predominantemente intravasculares son los primeros que produce un recién nacido, parecen tener como principal función el combate a las bacterias y virus.

c. Complejo antígeno-anticuerpo.

Como ya se mencionó, la molécula proteica de los ACS tiene en la porción variable todo el mecanismo necesario para el “amarre” con un antígeno, cuando se unen se forma el *complejo antígeno-anticuerpo* o *complejo inmune* con la capacidad de iniciar una serie de procesos tendientes a eliminar o neutralizar al invasor y activa el sendero “clásico” del sistema denominado “complemento” (C). Neutraliza a las exotoxinas solubles (difteria tétanos), despierta la respuesta inflamatoria aguda en el sitio de una herida mediante la liberación de histamínicos

(aumento de la permeabilidad capilar), inicia la quimiotaxis (atracción de fagocitos y facilitar su acción) y al combinarse con el complemento produce enzimas capaces de destruir la pared bacteriana.

Inmunidad Innata (natural)

Se trata de la forma más antigua de defensa que tenemos, seguramente apareció muy al inicio de la evolución de los organismos multicelulares dado que los genes que participan se encuentran en animales vertebrados, invertebrados y en las plantas. Tiene una acción antimicrobiana inespecífica basada en la fagocitosis particularmente con la participación de neutrófilos, eosinófilos polimorfonucleares, macrófagos, mastocitos, las células asesinas naturales (CAN), y elementos del Complemento (C), péptidos antibacterianos (proteínas de fase aguda) y varias citoquinas (incluyendo interferones). Estos componentes celulares y moleculares mandan “señales” importantísimas para la activación del sistema inmune adquirido y asegura con ello que sólo células T *bacteria*—*específicas* se activen controlando así uno de los aspectos más importantes de este sistema. No pueden reconocer cada antígeno existente sino que están diseñados para identificar los patrones moleculares patogénicos *específicos* y *comunes* a las bacterias de naturaleza antigénica como el lipopolisacárido (LPS) de la pared de las bacterias Gram negativas, los ácidos teicoicos de las Gram positivas o la manosa, carbohidrato que habitualmente no se encuentra en las células de los vertebrados. Los receptores que reconocen a estos patrones moleculares bacterianos se llaman Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP), están genéticamente codificados y localizados en los macrófagos y en las células dendríticas o interdigitantes que se especializan en la *presentación* de antígenos (células presentadoras de antígenos: CPA), entre las que se incluyen las de Langerhans (1847-1888) de la piel.

Cuando el macrófago, se pega por ejemplo mediante su receptor del LPS al LPS bacteriano, con C14 y el receptor de atracción de la familia de moléculas llamadas “toll” 4 (TLR4) se inicia una cascada dentro del propio macrófago que resulta en la producción de citoquinas y moléculas coestimulantes como RD 80 y RD86 en su superficie lo que facilita a su vez la activación de células T y B del sistema inmune “adaptativo” para asegurar la eliminación definitiva del microorganismo invasor, pero dado que se tarda de tres a cinco días en producir suficiente número de clones (grupo de células genéticamente idénticas con un ancestro común (Gr. *klön* = retoño joven), este sistema innato que opera de inmediato controla la *replicación* bacteriana mediante la generación de péptidos antimicrobianos, fagocitos y la activación de rutas alternas del C lo que le hace una línea de defensa admirable ya que por un lado contiene temporalmente a la amenaza externa y por otro ordena al sistema adaptativo la estrategia para acabar con ella definitivamente.

Con frecuencia se ignora el papel de los eritrocitos y las plaquetas en esta respuesta inmune, pero dado a que tienen receptores de C, desempeñan una importante función en el manejo de los complejos inmunes (antígenos, anticuerpos y componentes del sistema C).

Actualmente se considera que este sistema también juega un papel muy importante en el implante del huevo fecundado.

En resumen, el sistema inmune adaptativo sólo responde contra una bacteria después de que esta fue identificada por la inmunidad innata, la que a su vez no tiene capacidad de reconocer otros antígenos existentes (no bacterianos). La disfunción de los componentes de esta inmunidad pueden contribuir a enfermedades por dos tipos de alteraciones genéticas, una en la cual se inactivan los receptores o las moléculas que participan y otra en la que estos se tornan activos contra antígenos distintos a los bacterianos. En el primer caso se presentan inmunodeficiencias y en el segundo reacciones inflamatorias que son comunes a problemas como el asma, alergia, artritis y enfermedades autoinmunes.

Otra falla “interesante” ocurre en enfermedades crónicas granulomatosas en que los fagocitos no destruyen totalmente a los microorganismos fagocitados.

Por último, es conveniente resaltar la peculiar característica de este sistema: no tiene memoria inmunológica, su respuesta será idéntica tantas veces se cruce con el mismo antígeno.

Complemento

Aunque es un elemento de la inmunidad innata, dado que una de sus principales funciones es la de “puentear” a esta con la inmunidad adquirida, se prefiere tratarle de manera separada.

Otras dos funciones primordiales del Complemento (C) además de la ya señalada, son la defensa contra la infección bacteriana y el deshecho de los complejos inmunes así como de los productos de la respuesta inflamatoria y de las células apoptóticas. Su nombre se acuñó por el hecho de que se había identificado en el suero un compuesto lábil al calor que “complementaba” la acción antibacteriana de los ACS. Hoy en día se le considera un sistema de más de 30 proteínas, algunas de ellas enzimas que abundan en el plasma (más de 3grs por litro o el 15% de la fracción globulínica) así como en la superficie de algunas células.

Lo que fue algo que parecía únicamente “complementario” ha resultado ser un complejo mecanismo hasta en su nomenclatura. Así, las proteínas se denominan de C1 a C9 sin embargo no hay orden progresivo porque a C1 sigue C4 después C2, C3 y cuando se parten durante la activación del sistema los fragmentos por ejemplo se llaman C3a y C3b, denominándose habitualmente “a” al pequeño y “b” al grande, sin embargo por “razones históricas” a veces se cambia como sucede con C2 en el cual el grande es llamado C2a y el pequeño C2b.

Funciona en cascada como la de la coagulación y existen tres senderos de activación, uno llamado *clásico*, otro *alternativo* y uno más relacionado con la ligadura de la *manosa* a la lecitina, todos tienen como objetivo la “*partición*” de C3 y a partir de ahí la actividad es idéntica independientemente del sendero.

El sendero clásico aumenta las propiedades *específicas* antimicrobianas de los ACS y sólo se activa cuando estos unidos a los AGS forman los llamados *complejos inmunes*. En este sendero, C1 actúa sobre C2 y C4 para formar a la enzima que divide a C3. Así mismo. La presencia del C permite que se requieran menos AGS para la activación de los linfocitos y en consecuencia la producción de ACS, es decir participa como un adyuvante.

El sendero alternativo *no es específico y no depende* de la presencia de ACS, se activa directamente por los microorganismos y la base de su eficacia radica en la estabilización en la pared bacteriana de la enzima C3 convertasa que ocasiona la división de C3, con esto se logra facilitar la fagocitosis, promover la respuesta inflamatoria aguda y la formación de los complejos de ataque a las membranas celulares que al destruir la integridad de estas permite la entrada de agua a la célula y su destrucción. Este es el “puente” con la inmunidad innata.

La manosa que *fija* a la lecitina es miembro de las lecitinas calcio-dependientes que conocemos como colectinas y se une a los grupos terminales de manosa de muchas bacterias lo que al suceder resulta en activación del sistema, partiendo a C3 directamente.

Las pruebas llamadas de “*fijación del complemento*” se emplearon inicialmente para detectar anticuerpos contra algunos virus, actualmente se emplean para la identificación de proteínas y células ajenas al organismo en casos de cáncer o trasplantes.

Inmunidad adquirida

A diferencia de la innata, este tipo de inmunidad requiere de un proceso de “aprendizaje” que como se mencionó anteriormente inicia cuando el sistema innato envía las señales necesarias para que los linfocitos actúen.

El mecanismo de maduración del linfocito es por demás interesante ya que para su desarrollo a partir de la célula totipotencial (célula madre o troncal) de la serie blanca hasta que alcanza su desarrollo en el hígado (vida fetal) y la médula ósea (principal centro de leucopoyesis al final de la gestación) requiere únicamente de la presencia de citoquinas, fibroblastos y algunas proteínas estructurales.

Al final morfológicamente todos parecen idénticos, pero si se buscan los marcadores celulares que tienen en su superficie mediante anticuerpos monoclonales se demuestran diferencias que permite formar dos grupos, los de Racimo de Diferenciación (RD) (inglés *cluster racimo*) 3, 4, 8 y 28 se llaman linfocitos T o células T, y los del RD 19, 21 y 40 son denominados linfocitos B o células B.

Los linfocitos entran a los ganglios linfáticos, las amígdalas, las placas de Peyer, el bazo, las células T viajan hacia las capas linfoides periarteriolas mientras que las B lo hacen hacia los folículos linfoides. También entran a tejidos no linfáticos como el pulmón y el hígado.

Linfocitos T

Los del RD 3, 4, 8 y 28, al salir de la médula ósea, deben para llegar a la maduración definitiva y así estar bien “educados” pasar por el Timo por ello se les conoce también como *células T*; constituyen entre el 20% y el 35% de los linfocitos circulantes y abundan en el tejido linfoide periférico, ganglios linfáticos, bazo e intestino. Cuentan con los llamados receptores de superficie (receptores celulares T, rcT) parecidos a las inmunoglobulinas y las proteínas transmembrana (RD3) que en conjunto operan el sistema de “amarre” para los antígenos. Apoyan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y son responsables de la llamada *inmunidad mediada por células* (IMC) que ofrece protección específica contra

la proliferación de patógenos intracelulares. Para desempeñar su función deben migrar a la periferia después de su paso por el tejido linfoide, circulan en el torrente sanguíneo (al que llegan a través del conducto torácico) vigilantes y en búsqueda de AGS, permaneciendo solamente unos 30 minutos en la sangre durante cada ciclo alrededor del cuerpo. A pesar de que el Timo tiende a atrofiarse en la pubertad, el remanente sigue su labor *educadora* de las células T.

Es evidente que los linfocitos T son “tolerantes” a los AGS propios, así desde temprana edad, aunque existen pocas células T circulando, cuando encuentran un antígeno propio, estas son “borradas” por el Timo neonatal mediante el proceso denominado “borramiento clonal”. Un segundo mecanismo es el que impide que el antígeno propio presentado por una CPA a la célula T despierte alguna actividad y se basa en que la presentación no se acompaña al mismo tiempo con una señal coestimuladora es decir existe “anergia clonal” con lo que linfocito T se vuelve anérgico, este mecanismo de “seguridad” ha llevado a plantear el principio que no sólo el sistema está preparado para distinguir entre propio y extraño, sino para diferenciar entre antígenos “peligrosos” (para cuya destrucción se requiere de la señal uno más la señal dos) de los “inocuos”, en cuyo caso sólo se da la señal uno de activación sin que se presente la dos lo que evita que el aparato se ponga en marcha.

Subpoblaciones de linfocitos T

Los T-ayudadores (T-a) identifican a los péptidos antigénicos que muestran las CPA y a su vez tienen dos subdivisiones, la Ta-1 y la Ta-2. Ta-1 participa en la respuesta inflamatoria y tienen una función de protección contra la alergia además de ayudar a los macrófagos destruyendo a los patógenos intracelulares y activar a los linfocitos T-citotóxicos (T-c), secreta interleucina-2 (IL-2) e interferón gama. Ta2 secreta interleucinas 4 y 10 (IL-4 e IL-10)) que al liberar citoquinas ayudan al linfocito B a producir anticuerpos (IgE), de no producirse la “*desviación inmune*” después del nacimiento hacia Ta-1, ocasionan atopia.

Los T-citotóxicos (T-c) reconocen al antígeno solo cuando se presentan asociados a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Su actividad es importante para combatir a las infecciones virales, destruyendo a los virus antes de que se repliquen. También liberan interferón gamma que aumenta la resistencia de las células alrededor de la infección antes de que esta se pueda diseminar.

Los T-reguladores (T-r) parece ser que suprimen las respuestas inmunes humoral y mediada por células, sin embargo de este terreno falta mucho por conocer.

Desde luego aún hay muchas otras preguntas que responder como por ejemplo: ¿qué moléculas hacen que se adhieran las células T?, ¿como deciden qué señal seguir en un ambiente saturado de sustancias quimiotáxicas?, ¿qué hace que decidan quedarse o cuando irse?, ¿existen sustancias antiadherentes?

Linfocitos B

Los de RD 19, 21 y 40 maduran en la médula ósea que en lengua inglesa se denomina “*Bone marrow*” (de ahí el nombre de *células B*), en los pájaros el principal

órgano linfoide que las produce se llama bolsa de Fabricio (1553-1619), cuando terminan su diferenciación también se llaman células plasmáticas. Comprenden entre el 65% y el 80% de los linfocitos circulantes y contienen inmunoglobulinas como receptores antigénicos. Su función es la síntesis y secreción de anticuerpos que proporciona la inmunidad humoral específica contra antígenos microbianos extracelulares y neutraliza exotoxinas bacterianas como la de *Clostridia* o *C. diphtheriae*, en consecuencia son responsables de la *respuesta humoral o mediada por ACS* contra antígenos extraños.

Es difícil poder imaginarse a cuantos antígenos nos exponemos a lo largo de toda la vida, sin embargo el mecanismo de defensa es tan preciso y flexible que siempre responde. La protección inicia cuando el linfocito B reconoce con los receptores que están en su pared (cada célula tiene muchos) a un agresor, en ese momento inicia la proliferación celular y su diferenciación (formación de clones) para la producción de los ACS específicos requeridos para neutralizar al invasor, a esta respuesta se le llama expansión clonal y es considerada como una respuesta inmune primaria. Para hacer las cosas más sorprendentes, no todas las células B que encuentran y se unen a estos antígenos se diferencian, algunas persisten circulando como células B de memoria, cuando nuevamente el antígeno se presenta, el “recuerdo” de su anterior presencia dispara la respuesta secundaria que es mucho más rápida e intensa que la original, generando títulos muy elevados de ACS.

Como se desprende de lo anterior, la diferencia fundamental entre las células B y T radica en el hecho de que las B sintetizan y secretan ACS que interactúan con los AGS. Las T deben migrar hacia la periferia para neutralizar o eliminar a los propios AGS, y actúan “personalmente” a más de que dependen del Timo para su definitiva maduración y en consecuencia actividad.

Cuando los linfocitos se encuentran con un AG por primera vez se produce la *respuesta inmune primaria* que genera células T y B efectoras y las células T y B de memoria, estas últimas permiten que se monte una respuesta secundaria más intensa en cantidad y calidad cuando se vuelva a aparecer el mismo AG. El concepto de la vacunación precisamente se basa en la buena memoria y la exposición a un AG inocuo de un agente patógeno de tal manera que cuando éste se presente en otra ocasión la respuesta sea de tal magnitud que no podrá tener ninguna acción deletérea.

Otros leucocitos.

Los *monocitos* que se producen en la médula ósea, también se llaman macrófagos o histiocitos y como es fácil de entender su función es la fagocitosis, sin embargo son capaces de producir algunos ACS y citoquinas.

La apoptosis de los linfocitos

Por último es conveniente señalar que no toda la progenie de células blancas prolifera ni es eterna, su muerte se encuentra programada por apoptosis (Gr. *Apo* = fuera + *ptosis* = caer), cuando esta se altera pueden ocurrir dos situaciones interesantes. La primera, lamentable, es que sea defectuosa y no se destruyan los linfocitos que desconocen como propios a los antígenos del individuo y con ello

contribuyan a enfermedad autoinmune. La segunda, benéfica, es que su retraso o bloqueo permite la acción prolongada de linfocitos útiles y con ello evita o retarda la aparición de inmunodeficiencias.

Inmunidad del rebaño

Anteriormente se mencionó la memoria inmunológica, consecuencia de la producción de linfocitos precursores durante la exposición primaria a un AG o la permanencia de pequeñas cantidades de este en los tejidos linfoides que mantienen activados a las células T y despiertan la producción permanente de ACS protectores.

La transmisión de ACS de una mujer embarazada es un fenómeno impresionante ya que estos, además de proteger al feto, lo hacen al recién nacido y al lactante aminorando con ello la acción bacteriana pero permitiendo la inmunización es decir actuando como “*vacunas fisiológicas*”. Los ACS maternos son el reflejo de la memoria acumulada de la mujer y son semejantes a los de los individuos que viven a su rededor, por ello realmente no se trata de un hecho individual sino de la transmisión de generación en generación de un “*recordatorio inmunológico*” que no sólo protege a un hijo, lo hace a sus hermanos, a sus vecinos y a los de las generaciones venideras asegurando así la protección del rebaño humano.

Sin embargo el desarrollo en términos generales del nivel de vida y las mejores medidas higiénicas han disminuido la exposición a bacterias que podrían perpetuar la existencia de ACS contra ellas, eliminándose paulatinamente la defensa transmitida por la madre; más grave aún es que las progenitoras modernas no están en contacto con la carga de ACS a los que su propia mamá estuvo expuesta y en consecuencia la defensas que transmiten a sus hijos son aún menores que las que ellas tuvieron al nacer, así la protección inmunológica del rebaño va disminuyendo y puede aumentar la susceptibilidad de los niños del futuro contra infecciones ya controladas o que las que actualmente son intrascendentes se presenten en formas graves. La única defensa contra este peligro estriba en la inmunización materna con vacunas efectivas que sean capaces de despertar la producción de ACS para que estos pasen al producto. Aún así existe el peligro teórico de que la carga de ACS no sea suficiente y las infecciones de la niñez aparezcan en la adolescencia en forma florida y grave. Si a esto sumamos el hecho de que la protección contra algunos virus se adquiere únicamente por la *ingesta* de IGA a través de la leche materna, la promoción a la lactancia materna es un complemento indispensable.

Las infecciones y la respuesta inmune.

La respuesta inicial contra los microorganismos generalmente empieza en los ganglios linfáticos aunque también se les encuentra después de haber sido inhalados o ingeridos. Los que entran al organismo a través de las mucosas activan el tejido linfático local así los inhalados despiertan actividad en los adenoides y las amígdalas palatinas, y los del intestino son trasportadas a las placas de Peyer (1653-1712) en donde se da la respuesta inmune. Los linfocitos activados desde la faringe o las placas de Peyer, pasan a la sangre y llegan a sitios como la lámina propia en donde se producen grandes cantidades de IgA, este es un mecanismo muy

interesante porque la respuesta se induce en un sitio y esta se replica en muchos sitios del organismo.

Existen dos modelos de infecciones. El primero es el que ocasionan algunas bacterias y parásitos así como todos los virus en que el agente patógeno forzosamente existe y se reproduce dentro de las células, y el otro en que las bacterias y los parásitos lo hacen fuera de ellas.

Las infecciones son agudas y crónicas, en el primer caso la respuesta del organismo es eficiente y las elimina rápidamente, en las segundas el sistema inmune no es capaz de erradicarlas.

Desde luego los ACS actúan de inmediato y con ello previniendo o limitando a la infección original destruyendo en el caso de agentes intracelulares a las células infectadas con sus mecanismos citotóxicos o con lisis mediada por C.

Cuando la infección es extracelular los ACS específicos se “pegan” al microorganismo con la porción Fab proceso que se conoce como “opsonización” lo que le prepara para la fagocitosis, la porción Fc del AC que ya se ha unido a la bacteria, se une a los receptores Fc de los macrófagos y otras células con capacidad para fagocitar, al mismo tiempo se parte C3 del C y entonces tenemos respuesta inflamatoria y fagocitosis, estableciendo un doble mecanismo de ataque. Es muy importante que a los microorganismos se unan los ACS porque de no hacerlo pueden ser “tragados” por las células (endocitosis) pero no destruidos de manera eficiente; como ya se mencionó el sendero clásico del C es primordial para un efecto adecuado.

Algunas bacterias pueden oponerse a la opsonización bloqueando la porción Fc del AC mediante una proteína específica de su pared como sucede por ejemplo con *S. aureus* y su proteína A.

Inmunodeficiencias.

Pueden ser congénitas (hereditarias, primarias, genéticas) o secundarias a consecuencia de enfermedad, drogas, radiación e infecciones; se llama *anergia* cuando existe la inhabilidad de producir una respuesta inmune contra un antígeno.

Inmunodeficiencias congénitas.

Actualmente se conocen más de 95 alteraciones de esta naturaleza, y además de la susceptibilidad a las infecciones, también se ha identificado un mayor riesgo a padecer por ello enfermedad autoinmune o cáncer. Así mismo las alteraciones genéticas pueden afectar otros elementos del sistema inmune como las células CAN y fagocíticas y las proteínas del complemento. Los genes (Gr. *gennan* = producir) que regulan la función inmunitaria se encuentran distribuidos por todo el genoma (*gene* + cromosoma) sin embargo muchos están ligados al cromosoma X.

La inexistencia de linfocitos B y T o algún defecto en su funcionamiento, desarrollo o maduración evidentemente constituyen un problema serio,

En ausencia de células B no existe capacidad para sintetizar ACS y obviamente quienes le padecen son extraordinariamente sensibles a infecciones bacterianas que se presentan hasta varios meses después del nacimiento al estar protegidos inicialmente por los ACS maternos, además conservan la respuesta adecuada

contra infecciones por hongos, micobacterias y virus porque cuenta con células T. Igualmente aún con la presencia de células B es posible que exista deficiencia selectiva de ACS o la específica de alguna inmunoglobulina como IgG e IgA. Desde 1981 la mayoría de estos problemas se manejan con la administración de inmunoglobulina.

En ausencia de las células T, por ejemplo cuando el timo no se forma en el embrión, hay buena respuesta humoral contra las infecciones biogénicas pero no contra las virales o micobacterianas, lo que coloca en altísimo riesgo a los menores que se vacunan por mencionar algunas contra el sarampión y la tuberculosis (TB). En estos casos, con mucha frecuencia se asocia una mala función de las células B ya que la producción de la mayoría de los ACS requiere de la “ayuda” de las T. A diferencia de los ACS maternos que pasan a través de la placenta hacia el feto y le protegen por varios meses, las células T de la madre no lo pueden hacer porque hay diferencias en los AGS celulares de ambos, precisamente estas diferencias predispondría a un ataque por parte de los linfocitos T maternos contra el feto si no fuese por la ausencia de los AGS en las áreas de contacto placentario.

La falta de ambos linfocitos, ocasiona inmunodeficiencia combinada y en consecuencia la inmunidad humoral y mediada por células no existe, cuesta trabajo imaginar la severidad del problema en un mundo en donde las bacterias nos “colonizan” desde las primeras horas de vida por lo que constituye una emergencia pediátrica que afortunadamente hoy se puede resolver mediante el trasplante de células madre (totipotenciales) hematopoyéticas.

Actualmente no basta en clasificarles de acuerdo con las manifestaciones clínicas, es indispensable que se les agrupe de acuerdo a las moléculas específicas afectadas genéticamente

Inmunodeficiencias secundarias

Las enfermedades de los tejidos productores de células blancas ocasionan cuadros severos. Por ejemplo en el mieloma múltiple a pesar de producirse gran cantidad de inmunoglobulina monoclonal no hay “variación” en las células B y en consecuencia la inmunidad humoral se encuentra seriamente afectada. El linfoma tipo Hodgkin (1798-1866) cursa con deficiencia de células T y hay gran susceptibilidad a las infecciones virales, por hongos o Micobacterias.

Muchos pacientes oncológicos tienen alteración en su función inmunológica particularmente los portadores de leucemias, linfomas, melanoma maligno y los que en ocasiones son originados por agentes oncogénicos como el virus de Epstein (1921-?) y Barr (1932-). El empleo de sustancias inmunosupresores para permitir la sobrevida de órganos o tejidos trasplantados potencializan el peligro porque suprimen la acción de los linfocitos T de los cuales los citotóxicos tienen como función impedir que las células B infectadas se reproduzcan, lo que hacen sin ningún impedimento al fallar las T.

Enfermedad autoinmune

Anteriormente se mencionó que la *tolerancia* es la habilidad del sistema inmune de reconocer lo propio como “amigo” y no desencadenar todas sus baterías contra

la configuración antigénica que nosotros tenemos, por lo tanto se ha considerado que es vital para evitar la tragedia de la enfermedad autoinmune. Sin embargo cerca del 5% de la población occidental es intolerante a alguno (s) de sus antígenos estructurales ocasionando con ello un síndrome clínico producido por la activación “espontánea” de los linfocitos T, B o ambos sin la presencia de agentes infecciosos u otras causas identificables aún (quizá vendría bien el término idiopática).

Sin embargo, es el momento de preguntarnos si sería conveniente considerar la posibilidad de que más que la pérdida de la tolerancia, el mecanismo que explica este problema sea en realidad el cambio en los microambientes producido por la acción de citoquinas inflamatorias, de ser así lo que faltaría es precisamente saber con certeza que es lo que despierta una respuesta anormal y como los linfocitos ocasionan el daño al propio sujeto ya que en si la presencia de autoanticuerpos puede ser inocua además de fisiológica y necesaria para remover productos resultantes de daño tisular ocasionado por cualquier causa.

Estas enfermedades habitualmente se han clasificado clínicamente como sistémicas como lo es la artritis reumatoide, u órgano (células) específicas como lo es la diabetes mellitus Tipo I. Pero la luz de los conocimientos actuales nos facilitará poder clasificarles más por su mecanismo de producción que por lo extenso de su impacto y así poder diferenciar entre las producidas por las *alteraciones* de la selección, control o destrucción de las células T o B, de aquellas en las cuales el problema radica en la respuesta “aberrante” contra un antígeno propio o extraño. De lograrse esto seguramente el manejo terapéutico podría ser individualizado y orientado más a la causa de la enfermedad.

La posibilidad de que estos problemas también estén relacionados con la exposición a agentes infecciosos y la inhabilidad de destruirles completamente, ha cobrado mayor relevancia particularmente a raíz del desarrollo de la teoría de la inmunidad del rebaño. Supongamos que el virus A enteropatógeno ambiental puede producir lesiones cardíacas o pancreáticas en el humano e imaginemos también que una madre ha vivido en excelentes condiciones higiénicas y nunca ha sido contaminada seriamente por este virus. Al embarazarse los anticuerpos maternos no serán suficientes para proteger totalmente al producto por lo que este virus (A) al ser ingerido por el recién nacido, puede emigrar del intestino hacia el páncreas o el corazón dependiendo del grado de defensa (incompleto) que la madre le pudo proporcionar al darle el pecho (IGA) o por su plasma (IGM). Las células afectadas de ambos órganos pueden ser o eliminadas directamente por la acción citotóxica del virus o porque los linfocitos T-citotóxicos del huésped las destruyan; sea lo que fuere, la liberación prolongada de AGS provenientes de las células beta o de los miocitos, ocasiona ya sea la presencia de células T que responden a estos “autoantígenos” y en consecuencia actúan como linfocitos T “autoinmunes”, o bien que las células B produzcan “autoanticuerpos”; el problema realmente es que ambos mecanismos pueden perpetuarse por si mismo en el tejido linfático del órgano afectado. Si la madre lo hubiese protegido adecuadamente al estar ella misma inmunizada esto no hubiese sucedido.

Llama la atención que muchas enfermedades como la diabetes Tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes hayan aumentado preocupantemente en los países

muy desarrollados y en las zonas urbanas de aquellos con franca mejoría en las condiciones de vida, esto sin duda aunado al incremento en las enfermedades alérgicas, nos obligará a considerar seriamente esta posibilidad y a plantear esquemas de inmunización innovadores y dinámicos extendidos quizá más allá de la niñez y la adolescencia o con variaciones geográficas.

Reacciones transfusionales.

Karl Landsteiner (1868-1943) descubrió los grupos sanguíneos en 1900 y por ello recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1930. Esta aportación destruyó la barrera formidable que impedía cimentar una de las bases más sólidas de la práctica médica y quirúrgica, sin embargo aún en la actualidad después de más de 100 años, la transfusión sanguínea sigue sin ser *inocua*, debiéndose considerar como un procedimiento peligroso, que aunque muy útil, de no estar bien indicado ocasiona riesgos de naturaleza inmune así como la posibilidad de transmisión de enfermedades y complicaciones técnicas fatales que pueden someter al enfermo a mayor riesgo que el beneficio que se busca. Además de los eritrocitos, los leucocitos, las plaquetas, y las proteínas del plasma tienen capacidad antigénica y los leucocitos del donador pueden activarse en contra los antígenos del receptor. En este capítulo únicamente se mencionan las reacciones ocasionadas por problemas inmunológicos, las cuales durante la primera mitad del siglo XX se presentaban en uno de cada 500 casos, y actualmente en uno de cada 600,000.

Grupos sanguíneos

Se han identificado unos 22 de ellos y son determinados por la presencia en la superficie de los glóbulos rojos de antígenos que se heredan por genes alélicos (Gr. *Allelon*= uno de otro) que se encuentran en un “locus” (lugar) de los pares cromosómicos, es decir yo soy grupo A porque tengo en mis eritrocitos ese antígeno lo que su vez fue determinado por herencia. En la práctica cotidiana los grupos con real significado clínico son ABO y Rh, los demás muy rara vez ocasionan problemas transfusionales.

De acuerdo con lo anterior, los eritrocitos pueden tener antígenos A, B, ambos (AB) o carecer de ellos (O). Para hacer interesante las cosas (o complicarlas), todos tenemos en el suero anticuerpos naturales la mayoría macroglobulinas IgM que como ya se señaló anteriormente son el componente más importante de la reacción primaria a la infección. Se les llama *aglutininas* y actúan contra antígenos eritrocíticos a los que también llamamos *aglutinógenos*, en consecuencia quien tiene antígeno A no podrá tener anticuerpo (aglutinina) *anti-A* pero si *anti-B*; con antígeno (aglutinógeno) B puede tener aglutinina *anti-A*, pero nunca *anti-B*; aquellos con grupo AB no pueden tener ninguna de las dos aglutininas y los portadores de grupo O tienen abundancia de ambas. Dado que estos antígenos y anticuerpos se comparten únicamente entre la especie humana, es costumbre acompañarles con el prefijo *iso*. Una situación extraordinariamente interesante es el hecho de que en los recién nacidos no se detectan los isoanticuerpos (*anti-A* y *anti-B*) los que empiezan a presentarse débilmente a partir del tercer mes de vida y llegan a su expresión máxima a los 5 años de edad, si alguno es detectable al nacimiento seguramente

es de origen materno. En consecuencia la pregunta inmediata que esta situación despierta es como se inicia la producción de dichas hemoaglutininas, y la respuesta es que esto aún no se entiende del todo, se piensa que deben existir algunas sustancias antigénicas en la naturaleza que ocasionan una “sensibilización natural” como sucedería por la exposición a polisacáridos antigénicos muy semejantes a los isoantígenos A y B provenientes de las paredes de bacterias ingeridas lo que despierta la producción de hemoaglutininas sólo contra el polisacárido *no* existente en los glóbulos rojos del individuo.

Situación relativamente peligrosa es el hecho de que del hemoaglutinógeno A, existen los subgrupos A1, A2 y A3, siendo el más “fuerte” y común el primero (80% de los grupos A y AB). A2 se encuentra en el 20% restante, pero tiene el enorme inconveniente de ser con alguna frecuencia “débil” y es posible que en A2B, sólo se detecte B y se tipifique equivocadamente, o A2O se tipifique O. Otro problema por esta situación es que los portadores de A2 con alguna frecuencia (1 al 8%) tienen hemoaglutininas anti A1.

El sistema que forma al grupo Rh es uno de los complejos inmunológicos mas polimórficos e importantes del hombre. Toma su nombre del primate no humano llamado *Macaca mulatta* (Rhesus) en donde se le encontró en 1940 aunque estudios de la evolución le identifican en peces y batracios desde el Cámbrico, el más antiguo de los periodos de la era paleozoica, hace algo así como 510 millones de años; desde luego, sigue siendo un enigma como apareció en el *Homo sapiens*. La proteína Rh es de los eritrocitos y tiene muchas variantes, incluso hay discrepancia en la terminología, existiendo dos grupos, uno inglés y otro norteamericano. Del antígeno Rh, D (Rh0) es el más antigénico y dominante por ello cuando está presente el sujeto es RhD+, pudiendo existir en un solo cromosoma (heterocigoto) o en ambos (homocigoto) los que no lo tienen, son RhD-. La cifra de positivos y negativos varía, por ejemplo entre los europeos 80% son + y 20 %—, sin embargo en China y la región del medio oriente sólo el 55% es +.

A diferencia de los otros grupos, no existen anticuerpos naturales contra D, si se detectan esto es debido a que la persona estuvo en contacto con el antígeno y esta “sensibilizado”, situación que puede suceder cuando un paciente siendo negativo, recibe sangre +, o cuando sangre de un feto + sensibiliza a su madre que es negativa.

Como se desprende de lo anterior, los eritrocitos son antigénicos por A, B y Rh, el plasma tiene capacidad de respuesta inmune porque ahí se encuentran las hemoaglutininas naturales (o anticuerpos antiRhD) de tal manera que una de las principales causas de las reacciones transfusionales hoy en día son las producidas por incompatibilidad sanguínea.

Pruebas de compatibilidad

Es evidente que para poder efectuar una “trasfusión sanguínea segura”, se requiere que no existan diferencias entre la sangre del receptor y la del donador, ya que al administrarse sangre homóloga, se transfunden antígenos del grupos menores y del sistema ABO, de Rh, del sistema de histocompatibilidad

leucocitaria (SHL), de las plaquetas y de algunas proteínas plasmáticas, por ello siempre se realiza tipificación de grupo y Rh, pruebas cruzadas y rastreo con búsqueda de anticuerpos, para así identificar “*in vitro*” las reacciones que podrían suceder “*in vivo*” y desde luego siempre se estudian las sangres del *donador* y del *receptor*. Estos procedimientos de laboratorio y la aplicación del producto requieren de personal permanentemente capacitado, ya que la gran mayoría de las reacciones adversas se deben con mucho a errores de manejo e identificación, y no a las de incompatibilidad las cuales pueden ser prevenidas con los recursos actuales.

Reacciones hemolíticas

Grupo ABO

La incompatibilidad de grupo ABO, genera *hemólisis* intravascular, la gravedad de ella depende de la cantidad y tipo de los anticuerpos, el volumen administrado puede ser importante pero en la práctica a veces sólo unos cuantos centímetros bastan para una reacción muy grave aunque en ocasiones se toleran hasta 200 o más cc., la mortalidad llega a ser de 3%. La ruptura del eritrocito libera hemoglobina que al llegar al riñón produce hemoglobinuria (orina roja) y necrosis tubular aguda; algo de ella se convierte a bilirrubina (indirecta) en el sistema reticuloendotelial y se presenta ictericia. También puede ser ocasionado porque un receptor este sensibilizado a antígenos de grupos menores por transfusiones previas. Existe la posibilidad de una reacción tardía (retardada) cuando el receptor tiene anticuerpos débiles contra los aglutinógenos del donador los cuales al ingresar “disparan” una respuesta inmune secundaria resultante en elevación de las hemoaglutininas la cual de 5 a 10 días después de la administración de la sangre resulta en la destrucción masiva de los *eritrocitos transfundidos* con la aparición de fiebre, ictericia, hemoglobinuria y disminución de la hemoglobina.

En ocasiones se presenta un cuadro semejante clínicamente pero que no es ocasionado por la incompatibilidad de grupo sino por gran cantidad de hemoglobina libre en la unidad empleada resultante de la hemólisis de los glóbulos rojos almacenados. La administración de sangre muy contaminada por bacterias produce sintomatología semejante.

Grupo Rh

Los problemas con este sistema son reacciones transfusionales y la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Los sujetos Rh- que reciben sangre Rh+, forman anticuerpos anti-Rh, entre más transfusiones se hagan mayor será la respuesta inmunológica formando más anti-Rh llegando, de ser el caso, a dar reacciones hemolíticas tan graves como las de incompatibilidad a grupo mayor.

Una cosa semejante sucede cuando una madre Rh- recibe a través de la placenta eritrocitos Rh+ que despiertan la respuesta inmune contra ellos resultante en la formación de anti-Rh que es IgG, el principal anticuerpo de la respuesta inmunológica *secundaria*, a diferencia de los hemoaglutininas anti-A y anti-B que

son IgM (primaria). El paso en sentido contrario de los anticuerpos maternos hacia el producto ocasiona la hemólisis de los eritrocitos Rh⁺ del producto.

La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido es un problema de salud pública, se describió por primera vez en Francia en 1609 pero fue sólo hasta 1932 en que se demostró que la hemólisis severa despierta la eritropoyesis extramedular que a su vez causa hepatoesplenomegalia con el ingreso a la circulación de una gran cantidad de eritroblastos (Gr. *Erythros* = rojo + *blastos* = germen) de donde se desprende el nombre de “eritroblastosis fetal”. La liberación de grandes cantidades de hemoglobina (Hb) ocasiona ictericia y el depósito en el cerebro de bilirrubina no conjugada altamente neurotóxica da origen a una enfermedad casi siempre fatal llamada “*quernicterus*” (Ger. *Kernicterus* ictericia nuclear).

El problema es serio, las lesiones pueden presentarse desde la semana 34 de gestación, y aunque la exanguino-transfusión con el recambio de los eritrocitos Rh⁺ del producto por Rh⁻ ha reducido importantemente la mortalidad por esta causa, el problema del diagnóstico “*in utero*” sigue siendo un reto, ya que cuando el padre es heterocigoto existe sólo el 50% de posibilidades de que el producto sea Rh⁺, si es negativo, no hay nada que hacer, pero si es + se debe considerar la posibilidad de adelantar el nacimiento (inducción o cesárea) a la semana 32 a pesar de los riesgos de la prematuridad. Actualmente es posible determinar el Rh del producto mediante muestras de plasma *materno*, sin duda esto ayuda al manejo preventivo adecuado.

Es conveniente recordar que la sensibilización a Rh de la madre puede ocurrir también por aborto, amniocentesis, embarazo ectópico y transfusión de sangre Rh⁺ o de alguno de sus productos “contaminado” con eritrocitos + como sucede con la administración de plaquetas.

20 años después del descubrimiento del Rh, en 1960, se demostró que era posible prevenir la isoimmunización de Rh administrando inmunoglobulina Rh⁰ (D) que contiene anticuerpos contra RhD. A pesar de muchos estudios aún no es posible determinar el mecanismo exacto por el que se logra la protección, inicialmente se consideró que esto se debía a que los glóbulos rojos Rh⁺ fetales en la madre Rh⁰ eran eliminados o neutralizados por la inmunoglobulina. Independientemente de ello, actualmente se recomienda administrarle a menos que se sepa que el padre es Rh⁻, a la 28 semana de gestación y una segunda dosis a las 72 horas posparto, igualmente debe administrarse después de un aborto, amniocentesis, cualquier otro procedimiento intrauterino o en caso de que se detecte en la sangre materna eritrocitos fetales. Si el cuidado prenatal es adecuado, se logra reducir el problema de la isoimmunización hasta en un 96%.

Es posible que haya casos de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO entre la madre y su producto.

Reacciones febriles no hemolíticas.

Leucoaglutininas.

Estas ocasionan reacciones febriles no hemolíticas, son relativamente comunes después de la transfusión sanguínea y se deben a la acción de anticuerpos del receptor (leucoaglutininas) vs. leucocitos del donador. Además de fiebre,

escalofríos, taquicardia y ocasionalmente confusión, hay disnea, hipoxemia y una lesión pulmonar característica a los Rayos X con infiltrados nodulares hiliares, el cuadro es muy semejante al de insuficiencia respiratoria aguda del adulto. Se presentan más frecuentemente después de la administración de sangre total y se han atribuido a incompatibilidad con el sistema del Antígeno de Histocompatibilidad Leucocitaria (AHL), produciéndose las leucoaglutininas por sensibilización debida a transfusiones repetidas o durante el embarazo.

Pirógenos

A pesar de los cuidados que se tengan en la recolección de la sangre, es posible que ésta se contamine con bacterias, polvo, suciedad o proteínas extrañas, ocasionando un cuadro de aparición súbita, generalmente unos cuantos minutos después del inicio de la transfusión, caracterizado por escalofríos, fiebre náusea y ocasionalmente calambres y diarrea.

Reacciones alérgicas.

No del todo raras, se ocasionan por la presencia en la sangre del donador a las que el receptor es alérgico (por ejemplo antibióticos), pueden llegar a ser ataques asmáticos graves, aunque generalmente se presenta únicamente urticaria.

Reacciones citopénicas

Trombocitopenia.

Las plaquetas contienen por lo menos tres sistemas antigénicos, el ABO que comparten con los eritrocitos (no tienen antígeno Rh), el antigénico específico plaquetario que rara vez ocasiona problemas y uno relacionado con los HLA (Ing. *Human Leukocyte Antigens* que hace refractarios a los pacientes a la administración repetida de plaquetas o bien que ocasionan cuadros febriles después de su transfusión. Existen otros anticuerpos antiplaquetarios como los causantes de la trombocitopenia crónica idiopática.

Reacciones anafilácticas

La transfusión de sangre o el embarazo, puede ocasionar la generación de anticuerpos anti-IgA que ocasionan reacciones indeseables en presencia de proteínas plasmáticas, con taquicardia, dolor de cabeza y disnea, cuadro semejante a otras reacciones anafilácticas. Rara vez se confirma el diagnóstico porque las pruebas de laboratorio son complejas. En caso que se sospeche la posibilidad de que se puede presentar este tipo de complicación, se recomienda el empleo de productos sanguíneos como eritrocitos lavados o células congeladas.

Reacción de injerto contra huésped.

Los leucocitos que contienen las unidades de sangre, pueden seguir tres caminos. El primero es el de ser secuestrados en el pulmón, hígado, bazo y quizá en otras áreas con tejido reticuloendotelial y desaparecer más o menos rápido, situación semejante a la del rechazo de un injerto. La segunda senda es que persistan

y circulen por muchos años en el torrente sanguíneo del receptor sin causar daño porque han sido “tolerados”. El tercer camino lo siguen cuando los glóbulos blancos donados tienen alguna semejanza con el HLA receptor, cosa que se potencializa si existe inmunosupresión en el mismo permitiendo su implante con la consecuente linfoproliferación y a partir de ello estar en posibilidad por su propia actividad citotóxica y la capacidad de liberar citoquinas, de atacar a las células de quien les alberga, en consecuencia la *enfermedad injerto contra huésped postransfusional* resulta del ingreso de leucocitos inmunofuncionales, incompatibles con los de un huésped que cursa con insuficiencia inmune de tal magnitud que no se destruyen los leucocitos extraños viables que se reproducen y al ser incompatibles, desconocen los tejidos del nuevo ambiente.

Se encuentran en riesgo, los niños que reciben exanguinotransfusiones intrauterinas o al nacimiento así como los que cursan con síndromes de inmunodeficiencia, cáncer particularmente cuando la quimioterapia se combina con radioterapia y anemia aplásica. La reacción se presenta de una a dos semanas después de la transfusión, con fiebre, diarrea eritema, pancitopenia y hepatitis; es posible prevenirle radiando la sangre antes de administrarse con dosis que solo destruyan las células blancas, dado que existe mayor posibilidad de que se de esta reacción cuando se transfunde producto de parientes consanguíneos, si es el caso, debe considerarse seriamente este manejo.

Inmunomodulación.

Cada día se comenta con mayor insistencia el hecho de que la transfusión sanguínea altera la respuesta inmune haciendo con ello más susceptible al receptor a infecciones, a la recurrencia de cáncer y a la reactivación de virus de los que se es portador asintomático.

Se ha demostrado que esta práctica altera la cantidad de linfocitos circulantes, cambia la función de las células B, modifica la proporción de las T, disminuye la actividad de las presentadoras de antígeno y activa a las inmunes. Si los leucocitos alogénicos ya sean linfocitos, monocitos o células dendríticas tienen algo que ver no ha sido demostrado, pero empieza a considerarse lógico que se haga hasta lo imposible para disminuir rutinariamente de las unidades tanto como sea la posible la presencia de estas células blancas.

Desde 1973 se sabe que la administración de sangre *antes* de trasplante renal, mejora la sobrevivida de los aloinjertos cadavéricos, por años en muchos centros se ha transfundido de manera rutinaria a los pacientes días antes a la intervención; a pesar de que no se conoce el mecanismo la mayoría acepta su existencia.

Aunque aún existe controversia, la literatura insistentemente señala la posibilidad de mayor recurrencia de lesiones malignas después de tratamiento quirúrgico en pacientes politransfundidos antes de la cirugía. Aún no hay estudios “perfectos” que afirmen o rechacen científicamente este hecho, pero lo real es que hay inquietud al respecto.

Lo mismo sucede en relación a los riesgos de infecciones postoperatorias, sin embargo muchísimas comunicaciones concluyen que la transfusión es el elemento terapéutico más universal en pacientes con infecciones de esta naturaleza. Incluso

se acepta que hay menos problemas si se recurre al empleo de sangre *sin* leucocitos. Ya se mencionó anteriormente la reacción injerto contra huésped que puede tener consecuencias devastadoras.

Se conoce de la existencia de algunos virus en las unidades alogénicas como el de la llamada hepatitis G, los TT y otros agentes no identificados del todo cuya acción aún no se define pero que puede estar asociada con el efecto inmunoregulador que se discute y que puede ocasionar por ejemplo que HIV, Epstein-Barr y citomegalovirus se reactiven después de la administración de sangre, igualmente los hechos sugieren que evolucionan más mal los pacientes con SIDA politransfundidos. También parece ser que proporciones elevadas de ciertas proteínas en concentrados de factor VIII ocasionan inmunosupresión en sujetos con hemofilia A.

Otras reacciones.

La reacción periocular postransfusional caracterizada por turgencia bilateral y enrojecimiento de la conjuntiva y los párpados es rara y se ignora la causa. Generalmente es autolimitada.

Existen otros problemas que despiertan reacciones anafilácticas pero que no son relacionadas con el tejido hemático que se transfunde sino por el almacenamiento o el material del reservorio.

Conclusión

La transfusión sanguínea es un recurso indispensable para la práctica moderna de la cirugía, sin embargo se debe emplear con cautela y sólo en situaciones en las que se considere que los riesgos sean menores que los resultados deseados. Mucho sabemos hoy en día, pero no podemos realmente cuantificar lo que ignoramos por ello insistimos en la conveniencia de desarrollar programas de empleo de sangre autóloga y difundir la alternativa de tratamiento como por ejemplo la administración de hierro dextrán para el manejo de anemias postoperatorias en vez de tejido hemático “extraño”.

Trasplante de órganos y tejidos

En 1900 Alexis Carrel (1873-1944) describió su excelente técnica para lograr la anastomosis vascular funcional, por ello en 1912 recibió el premio Nobel de medicina y fisiología, actualmente los cirujanos del mundo siguen los principios que el diseñó para la revascularización de órganos sólidos trasplantados.

Trasplante o injerto como se le llama al órgano o tejido susceptible de ser trasplantado, es la colocación deliberadamente planeada de alguno de ellos, en un sitio diferente a su situación anatómica original ya sea en el mismo individuo o en otro ajeno llamado receptor. Puede ser *vital* es decir que su éxito depende de su integridad y función tisular, o ser *estático* en la que cumple con una acción pasiva de naturaleza mecánica que permite el crecimiento a través de él de células del huésped, como si fuera un andamio.

Existe gran diferencia entre *autotrasplante* (sería más correcto llamarle trasplante homólogo o autólogo) en el cual se trasladan de un sitio a otro tejidos del mismo individuo en donde no hay respuesta inmune en su contra o de transferencias

entre gemelos idénticos (trasplante sinérgico) y los aloinjertos en que los tejidos de individuos de la misma especie son antigénicamente diferentes. El primero “pega” sin problema, en el segundo (aunque con excepciones como se verá más adelante) se despierta una respuesta inmune que hace que “no prenda” a menos que se pueda suprimir dicho “rechazo”. La posibilidad de trasplantar órganos entre diferentes especies, xenoinjertos (Gr. *xenos* = extraño) ha cautivado la imaginación desde siempre y ocasiona respuestas inmunes de diferente naturaleza, pudiéndose considerar provenientes de seres filogenéticamente lejanos o *discordantes*, como serían los centauros mitológicos, o entre los primates, es decir *concordantes* ya que proceden de una misma especie como sería entre los mamíferos denominados primates, entre los que se encuentran los monos y claro nosotros los humanos.

Reacción a un aloinjerto

Si se injerta un fragmento de piel a otro individuo, la reacción inicial es la idéntica como si el tejido fuese de si mismo, se forman capilares, hay circulación, crecimiento celular y reproducción de las mismas es decir se va integrando paulatinamente, pero súbitamente como si de la nada, el nuevo tejido es invadido por linfocitos, la circulación se detiene, el injerto muere y desintegra. Si se aplica un segundo injerto, sucede lo mismo, pero más rápido. Desde luego este fenómeno es una reacción inmune ocasionada por los antígenos contenidos en el tejido trasplantado, la gravedad de la reacción depende de la celularidad del injerto derivada de la cantidad de antígenos presentes y de la velocidad como estos ingresen a la *circulación*, por ejemplo los de córnea o cartílago sobreviven ya que son tejidos privilegiados, la córnea por tener pocas células y colocarse en un sitio avascular y el cartílago porque además de ser casi acelular, su matriz aísla a los escasos condrocitos, a diferencia por ejemplo de los vasos sanguíneos

Los antígenos de los trasplantes

Durante la vida embrionaria, cuando se desarrolla el sistema inmune, aparecen algunos clones de linfocitos que tienen cierta capacidad de desconocer antígenos extraños relacionados entre sí, además existen muchísimos más que constituyen un escudo protector flexible de linfocitos no activos que esperan únicamente el estímulo antigénico para que de acuerdo a su nueva configuración se reproduzcan intensamente, entre esos estímulos antigénicos extraños se reconocen los del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y evidentemente su presencia determina la respuesta contra el injerto, reacción que se inicia en momento en el que las células T reconocen la presencia de antígenos de histocompatibilidad extraños en el órgano trasplantado, quizá presentados por las células dendríticas y los macrófagos

Los antígenos más *fuertes* involucrados son las moléculas y sus péptidos de ya mencionado CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y determina genéticamente la expresión antigénica en la superficie celular a través de moléculas clases I, II y III. Por haber sido identificados inicialmente en los glóbulos blancos se llaman ALH, que por cierto es un sistema polimorfo y muy complejo.

Cada una de estas clases de moléculas tiene a su vez varios antígenos, de los que además existe una gran variedad de alelos (acortamiento de alelomorfo, Gr, *alelón* = que se presenta de maneras diversas) así las moléculas clase I tienen antígenos A, B y C, las clase II antígenos DR, DQ, DP y las clase III C, Cw, C4, C2.

Las moléculas clase I presentes en todas las células nucleadas son indispensables para las interacciones entre las células T y B, y su expresión se ve reforzada por citoquinas y los interferones siendo reconocidas por células T-RD8. Las clase II se asocian exclusivamente con los macrófagos, las células dendríticas, las B y las T activadas y su interacción se limita a las células T-RD4.

La expresión en las células puede tener tres modalidades, una ser permanente y potencialmente incrementada por citoquinas, otra no aparecer hasta que intervengan las propias citoquinas y una tercera en la cual no hay expresión y esta no puede ser inducida. Es evidente la importancia de esto en la práctica de los trasplantes, la expresión de estas moléculas determina el rechazo por la actividad de las células T.

Como ya se mencionó anteriormente, la actividad de las CPA (células presentadoras de antígeno) cumplen con la función primordial de “presentar” los antígenos a las células inmunocompetentes. De forma habitual, las CPA ingieren al antígeno extraño, lo fragmentan en péptidos y los presentan a las T, este es en realidad un camino “indirecto”, cuando se injerta un órgano sólido las CPA “profesionales” (células dendríticas y macrófagos) y “no profesionales” (células endoteliales vasculares activadas) actúan por sí mismas en lo que se llama “reconocimiento directo”, ambos mecanismos operan en el rechazo de dichos órganos.

Las moléculas de la clase III no son proteínas de superficie, están asociadas al reconocimiento antigénico pero tienen muchos mediadores solubles de la función inmunitaria como son el factor de necrosis tumoral, componentes del sistema de complemento y factor nuclear de transcripción.

Es entendible que para que haya rechazo, se requiere de que el receptor tenga un sistema inmune funcional en el cual cuando los antígenos extraños se reconocen proliferan los linfocitos y participan células específicas y no específicas, despertando tres posibles modalidades de rechazo. La primera, el rechazo *hiperagudo* que ocurre de entre los primeros minutos del implante hasta unos cuantos días después y su severidad se explica por la existencia anticuerpos preformados por algún tipo de sensibilización, *antes* del implante. La segunda, rechazo *agudo* ocasionado principalmente por células T se puede presentar entre la primera y la tercer semana del injerto aunque suelen aparecer episodios esporádicos a los 3 o 6 meses de la intervención. La tercera posibilidad, el rechazo *crónico* ocurre meses o años después cuando pareciera que el peligro ha pasado, está ocasionado por la actividad de las células T y B.

En el rechazo hiperagudo los anticuerpos preformados se adhieren al endotelio, activan el complemento y se presenta rápidamente trombosis de la vasculatura del injerto, está mediado principalmente por IgG dirigidas contra las moléculas del CMH. La sensibilización del sujeto podría haber sido ocasionada por un trasplante previo, transfusión de sangre o embarazo.

El rechazo agudo puede dirigirse contra las células o contra los vasos. En el primero se produce necrosis de las células del injerto precedida de la infiltración por

células T y macrófagos, es aún difícil explicar porque sucede aunque es semejante a las respuestas tardías de hipersensibilidad. El dirigido contra los vasos parece ser originado por la producción de IgG contra las células endoteliales lo que activa el complemento, la presencia de antígeno extraño hace participar a células T con la consecuente destrucción celular.

El rechazo crónico sigue siendo motivo de estudio y se caracteriza por la aparición por ejemplo de fibrosis en órganos sólidos, como sería aterosclerosis en el corazón, bronquiolitis obliterante en pulmón, síndrome de desaparición del árbol biliar en hígado y glomerulopatía en riñón (nefropatía crónica del trasplante). Se considera multifactorial, es decir, inmunológico, isquémico, inflamatorio e infeccioso.

Se entiende en consecuencia que una vía para evitar los problemas mencionados anteriormente es colocar injertos lo *menos antigénicos* para el huésped. Es obvia la necesidad de que sean del mismo grupo sanguíneo y Rh y con la máxima semejanza en el sistema ALH, esto último se busca a través de la *tipificación celular* en que se identifican todas las posibles semejanzas de las moléculas que caracterizan al sistema, entre más semejantes sean teóricamente mejor será la sobrevida, por lo menos durante el primer año posinjerto, sin embargo aún hay debate sobre esto que es un terreno en constante evolución ya que por ejemplo aún con la mejor de las histocompatibilidades se puede presentar rechazo hiperagudo. No podemos olvidar que las posibilidades de encontrar un donador totalmente compatible son prácticamente inexistentes en la población general, a menos que sea un gemelo idéntico.

Inmunosupresión.

De lo anterior se puede resumir que el enemigo en este terreno es la respuesta inmune, aquella amiga a la que en condiciones normales le encomendamos nuestra vida. Para vencerla podemos destruir las células inmunocompetentes antes de que se pongan en contacto con los AGS del órgano transplantado, o alterar de tal manera estos antígenos para no ser reconocidos como extraños. Si esto no es posible entonces podemos intentar alterar el mecanismo por el cual los linfocitos les reconocen o las células presentadoras actúan. También deseamos inhibir la liberación de las sustancias que despiertan la actividad citotóxica o de producción de anticuerpos, disminuir a los linfocitos y macrófagos o eliminar su reproducción (expansión clonal), impedir la formación de complejos antígeno-anticuerpo, o eliminar la actividad de estos una vez que se han formado. Finalmente podemos pensar en inducir la tolerancia específica al órgano transplantado.

Inicialmente con el mismo propósito, se empleó la radiación corporal total y un metabolito activo llamado 6 mercaptopurina, pero en 1962 se logra con el empleo de la azatioprina y los corticoesteroides, “controlar” la respuesta inmune acuciándose a partir de ese momento el término de inmunosupresión.

Actualmente los recursos disponibles no son específicos, y los esquemas actúan de manera no selectiva por lo que sus efectos colaterales son indeseables, así contamos con glucocorticoides, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de la síntesis de purina y anticuerpos monoclonales pancreáticos.

Todos ellos inmunosupresores globales, que no evitan el rechazo crónico (y son muy caras).

Suprimir la función inmune es esencial para lograr la sobrevivida de un aloinjerto, desgraciadamente esto es necesario actualmente por tiempo indefinido y no es algo simple libre de riesgo ya que se suprime la respuesta inmune de manera inespecífica y además daña la reproducción de algunas células como las de la mucosa intestinal y médula ósea

La infección siempre será peligro latente, podemos suprimir totalmente la respuesta inmune, pero esto sería condenar a muerte por sepsis al enfermo, los cuadros ocasionados por *Pneumocystis carinii* y *citomegalovirus* son temibles.

En pacientes trasplantados son más frecuentes los tumores relacionados a virus como el del papiloma humano (cáncer del cérvix), hepatitis B y C (hepatomas), herpes 8 (sarcomas de Kaposi), y Epstein—Barr (linfomas). Sin embargo llama la atención la diferencia geográfica entre sujetos trasplantados así por ejemplo el linfoma, cáncer de tiroides, de riñón y de útero son más frecuentes en Japón, los de piel en Australia y los sarcomas de Kaposi (1837-1902) en Sud Arabia.

Los agentes inmunosupresores aumentan la frecuencia de ateroesclerosis que se considera también resultado del rechazo crónico.

Realmente lo que debemos tener en el futuro son esquemas de inmunosupresión “cortados a la medida” para cada enfermo, con el propósito que a largo plazo sea posible discontinuar del todo el manejo inmunosupresor o quizá incluso lograr la “tolerancia” del sistema inmune del huésped a la carga antigénica extraña.

Tolerancia

En 1953 se demostró que si células de la médula ósea de un donador se transplantan a un feto de ratón, este podrá recibir después un injerto proveniente del donador original sin rechazarlo pero si se le coloca de otro donador se rechaza de manera habitual, es decir el ratón tiene “tolerancia neonatal” a los tejidos del donador original porque su sistema inmune se alteró no porque el tejido transplantado haya sido manipulado.

Al hacer tolerante a un sujeto evidentemente se trata de lograr que tenga un estado de *aceptación específica* a todos los posibles antígenos existentes por ejemplo en un riñón extraño, es decir reprogramar sus células inmunológicas de tal manera que no respondan negativamente contra el injerto pero que sigan siendo inmunocompetentes contra otros antígenos.

Quizás la clave para lograr esto, este en intervenir en el mecanismo de activación de los linfocitos T, evitar la reproducción clonal de los linfocitos activados (borramiento clonal) o lograr su inactivación sin destruirles (anergia clonal).

Quimerismo

El termino quimera se empleó inicialmente para describir un monstruo mitológico femenino que vomitaba flamas, tenía cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de dragón, que fue eliminada por Belerofón, de quién se dice que también domó a Pegaso. Evidentemente lo que deseo el creador de esta fábula fue hacer

posible que animales de diferentes especies funcionaran naturalmente sin requerir inmunosupresión.

Actualmente a 40 años de efectuar trasplantes de manera rutinaria se han detectado casos en los que es posible disminuir drásticamente los esquemas inmunosupresores en algunos pacientes y a través del laboratorio de cirugía experimental se ha demostrado que por ejemplo la tolerancia a hígados trasplantados puede extenderse a otros órganos provenientes del mismo donador en lo que se denomina “no reactividad donador-específica” y que esto obedece al elevado contenido de leucocitos derivados de la médula ósea del donador que emigran hacia las áreas linfoides y no linfoides del huésped creando un “microquimerismo” estable.

Desgraciadamente esto no es un acontecimiento universal, aún no es posible explicar del todo que es lo que sucede y seguramente seguirá siendo motivo de amplísimo estudio durante los próximos años. Lo que hoy sí parece ser evidente es que la tolerancia está también íntimamente relacionada con el quimerismo.

Después de que Jerne (1991-1994), Köhler (1946-1995) y Milstein (1927-2002) desarrollaran la tecnología para obtener células B inmortales, que podrían secretar anticuerpos monoclonales en cantidades ilimitadas y por lo que recibieron el premio Nobel en 1984, el campo de investigaciones amplió exponencialmente. Actualmente podemos hablar el *quimerismo monoclonal* del que como ejemplo se puede citar al anticuerpo monoclonal humano-múrido anticuerpo que conserva la capacidad de “pegarse” del roedor y las funciones efectoras del humano, en ciertos pacientes con cáncer y algunas enfermedades autoinmunes.

Xenotrasplantes

La quimera griega es imaginaria, pero actualmente la real demanda de órganos es tal que será prácticamente imposible satisfacerla únicamente con aloinjertos por ello se sigue estudiando la posibilidad de hacer realidad la quimera humana implantando órganos provenientes de especies distintas a la del hombre.

Sin embargo es evidente la existencia de la barrera inmunológica, que si bien es formidable entre individuos de la misma especie, es extraordinariamente enérgica entre especies diferentes sobre todo por la presencia de *anticuerpos naturales* que median el rechazo hiperagudo y que se desarrollan contra moléculas extrañas de carbohidratos como la alfa-galactosa (al igual que en el sistema ABO sanguíneo). Aún hay mucho camino que recorrer antes de que se inicien protocolos en humanos pero se trabaja para limitar o controlar la cascada del complemento, y cuando esto se logre se tendrá que influir sobre la actividad de las células CAN que a su vez al secretar citoquinas despiertan y activan a los macrófagos, sin duda aun un largo camino por recorrer.

Deficiencia de moléculas del antígeno leucocitario humano.

Ya se mencionaron algunas características del sistema conocido como el del ALH, la falla por falta de expresión genética resulta en deficiencias de genes clase I o clase II ocasionando el llamado “síndrome del linfocito desnudo”, entendiéndose por ello la presencia de pocas moléculas HLA en la superficie celular.

También se pueden presentar deficiencias de AHL causadas por defectos en otros genes que tienen influencia en su expresión.

Narcolepsia

Es una enfermedad neurológica, debilitante caracterizada por somnolencia durante las horas de vigilia, ocasionada por la falta de receptores a las llamadas hipocretinas, neuropéptidos de las neuronas del hipotálamo. El defecto se debe a una mutación en la cercanía de los alelos ALH-DQB1*0602 y DQA1*0102.

Hemocromatosis

Es la alteración más común relacionada con una alteración hereditaria de un solo gene y se caracteriza por un aumento en la absorción intestinal de hierro con el consecuente depósito en muchos órganos produciendo cirrosis, lesiones cardiacas, daño pituitario, pancreático y articular así como hiperpigmentación cutánea. El defecto ocurre por una mutación en el gene HFE ocasionando desequilibrio en el alelo ALH-A*03.

Paludismo por Plasmodium Falciparum

Este tipo de paludismo es muy común en el África sub-sahariana, y puede ocasionar la muerte por anemia o daño cerebral por hemólisis de los eritrocitos dañados o trombosis de los vasos cerebrales respectivamente, sin embargo no sucede con mucha frecuencia entre residentes de la zona, en los cuales hasta el 25% tienen el alelo ALH-B*53 lo que reduce la mortalidad importantemente, se desconoce con exactitud como actúa, pero en poblaciones muy afectadas, sólo se identifica el alelo en no más del 15% de los individuos.

Embarazo

Los abortos de repetición, la eclampsia y la enfermedad hemolítica del recién nacido son sin duda alteraciones que aún no ha sido posible explicar con certeza. ¿Por qué una madre rechaza al producto de la gestación? Siendo tan evidente la complejísima interacción inmune madre-feto otra pregunta pertinente podría ser ¿Por qué no lo rechaza? Durante mucho tiempo se considero que el feto era equivalente a un aloinjerto, hoy en día se prefiere considerar la tolerancia materno-placentaria, basados en que la placenta, derivada de la capa externa o trofoblasto del huevo es la única que está interactuando directamente con las fibras uterinas y el sistema inmune materno, el feto por sí mismo no toca siquiera las células del endometrio, y más aún si se remueve del útero y se coloca en la masa muscular del muslo de la madre, se rechaza como un aloinjerto.

Actualmente aún no es posible encontrar una respuesta absoluta a las diferentes incógnitas, sin embargo seguramente la inmunidad innata participa en la implantación, quizá el útero sea un sitio inmunoprivilegiado, o haya cierta supresión inmune sistémica extraordinariamente dirigida. ¿Podría ser que faltase expresión genética del CMH, o que hubiese cierta inmunosupresión local? En fin sea lo que fuese, todo parece indicar que la respuesta está en la actividad de la interfase materno-fetal.

La piel.

Sin duda es un componente indispensable dentro del universo del sistema inmune. Ciertamente el cirujano al emplear su bisturí confía en la capacidad de ella para asegurar el resultado satisfactorio. Desde luego es el primer contacto con virus, parásitos, bacterias, hongos e incluso otros alérgenos. La pérdida de su eficacia lamentablemente se puede apreciar en las terribles infecciones que se presentan en las quemaduras o abrasiones extensas.

Operan en la piel la inmunidad innata y la adquirida y contiene el repertorio completo de todos los elementos que les constituyen: CPA (aquí se llaman de Langerhans), linfocitos con todos los diferentes rangos celulares a los que se suman los queratocitos con su liberación de citoquinas (interleucina-1) e inmunidad mediada por células y los melanocitos de los cuales ahora sabemos son capaces de secretar interleucinas 1,3, 6 y 8.

El balance entre las células Ta 1 y Ta 2 de la piel es extraordinariamente importante en la expresión de las enfermedades que le aquejan que pueden ser inflamatorias, infecciosas o neoplásicas, y los microambientes de las citoquinas que es muy dinámico. Por ejemplo en la lepra donde un sujeto presenta la forma tuberculoide con pocas lesiones y escasos *M. leprae* refleja excelente inmunidad celular con IL 2 e interferón gama y la lepromatosa con muchas bacterias, poca inmunidad celular y gran secreción de IL 4 y 10. Otros ejemplos incluyen a dermatitis por contacto (Ta 1) y la atópica (Ta 2).

En conclusión, el hombre y su ambiente, un balance necesariamente impecable que cuando se rompe ocasiona alteraciones serias algunas veces fácilmente explicable por la interacción de bacterias, otras creando incógnitas imposibles de resolver con los conocimientos actuales.

Cuando James Phipps recibió material pustular de la lesión cutánea de Sara Nelmes se convirtió en el primer ser humano “vacunado” contra la viruela; mientras que en 1966 todavía afectaba a 20 millones de personas, en 1977 se presentó el último caso de este terrible mal, que entre otras tragedias, mató a más indígenas del altiplano mexicano que las espadas de los conquistadores, ha sido erradicado y sólo se le teme como una consecuencia trágica de una posible guerra bacteriológica.

Los anticuerpos de Ehrlich (1854-1915) y los macrófagos de Metchnikoff (1845-1916) aún en la enemistad les unieron para siempre al compartir el premio Nobel de 1908, ambos con sus estudios aportaron algunas piedras angulares de esta ciencia que sólo se conocen desde hace poco más de un siglo, es decir tan sólo un abrir y cerrar de ojos en la historia evolutiva del hombre.

Actualmente, la inmunidad del rebaño, los trasplantes de órganos y tejidos y la evidencia de que al parecer después de todo la higiene absoluta podría no ser tan recomendable para asegurar que las generaciones futuras estén libres de asma y enfermedades autoinmunes, son apenas destellos en el horizonte de la epopeya humana en búsqueda de ese equilibrio entre nuestra especie y su entorno, sin embargo es conveniente pronunciar unas palabras de alerta ¿Qué va a pasar en el futuro? El daño que le hemos ocasionado a nuestro medio ambiente es impresionante y esto sin duda podría sobrepasar la capacidad que tenemos para enfrentar inmunológicamente los retos que este cambio presenta.

REFERENCIAS

1. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1042-1053.
2. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-2):1-35.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347(12):911-920.
4. Barton JC, Cheatwood SM, Key TJ, Acton RT. Hemochromatosis detection in a health screening program at an Alabama forest products mill. *J Occup Environ Med* 2002; 44(8):745-751.
5. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001; 107(3):E41.
6. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. 'Actively acquired tolerance' of foreign cells. 1953. *Transplantation* 2003; 76(10):1409-1412.
7. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1998; 339(24):1775-1777.
8. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus W. Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2002; 65(5):853-860.
9. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347(12):869-877.
10. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343(18):1313-1324.
11. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5):350-362.
12. Cohn J, Sessa G, Martin GB. Innate immunity in plants. *Curr Opin Immunol* 2001; 13(1):55-62.
13. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(5):340-350.
14. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(1):37-49.
15. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(2):108-117.
16. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344(8):581-590.
17. Elder ME. T-cell immunodeficiencies. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6):1253-1274.
18. Frank MM. Complement deficiencies. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6):1339-1354.

19. Frere MC, Rapaille A, Bouillenne C, Gerard C, Sondag D, Verhees A. [Analysis of 516 reports of reactions after the transfusion of labile blood products]. *Transfus Clin Biol* 2001; 8(4):333-342.
20. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(1):53-59.
21. Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D et al. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *N Engl J Med* 1999; 340(22):1704-1714.
22. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(1):30-37.
23. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(2):109-113.
24. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3):341-348.
25. Kitano T, Saitou N. Evolutionary history of the Rh blood group-related genes in vertebrates. *Immunogenetics* 2000; 51(10):856-862.
26. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology* 1999; 91(3):861-865.
27. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(10):702-709.
28. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(11):782-786.
29. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest* 2002; 121(4):1329-1336.
30. Levy O, Martin S, Eichenwald E et al. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics* 1999; 104(6):1327-1333.
31. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40(10):1207-1213.
32. Luke PP, Jordan ML. Contemporary immunosuppression in renal transplantation. *Urol Clin North Am* 2001; 28(4):733-750.
33. Margo CE. Adverse periocular reaction after blood transfusion. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(4):466-467.
34. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1036-1040.
35. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343(5):338-344.
36. Mor G AV. Immunology of implantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22 (3):(545):565.
37. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling—regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28(4 Suppl):N3-12.

38. Olafsdottir BR, Rye DB, Scammell TE, Matheson JK, Stefansson K, Gulcher JR. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology* 2001; 57(10):1896-1899.
39. Oswalt ML KS. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(2)(177):191.
40. Robles DT, Eisenbarth GS. Immunology primer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(2):261-282.
41. Rosen FS, Mackay I. The immunology series comes to an end. *N Engl J Med* 2001; 345(18):1343-1344.
42. Rotrosen D, Matthews JB, Bluestone JA. The immune tolerance network: a new paradigm for developing tolerance-inducing therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1):17-23.
43. Schuval SJ. Treatment of antibody deficiency syndromes. *Pediatr Rev* 2000; 21(10):358-359.
44. Schwartz RS. The new immunology—the end of immunosuppressive drug therapy? *N Engl J Med* 1999; 340(22):1754-1756.
45. Silverstein AM. Paul Ehrlich's. Receptor Immunology: The Magnificent Obsession. Book Review *N Engl J Med* 2002; 346(11):870.
46. Sondel PM, Hank JA. Antibody-directed, effector cell-mediated tumor destruction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(4):703-721.
47. Starzl TE, Rao AS, Murase N, Demetris AJ, Thomson A, Fung JJ. Chimerism and xenotransplantation. New concepts. *Surg Clin North Am* 1999; 79(1):191-205.
48. Steinberg KP, Hudson LD. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The clinical syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21(3):401-17, vii.
49. Stephenson MD EM. An update on the role of immunotherapy in reproductive failure. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22 (3)(623):642.
50. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14):1020-1034.
51. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(15):1140-1144.
52. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1058-1066.
53. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R. Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang* 1999; 76(2):100-106.
54. Weiss ST. Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347(12):930-931.
55. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6):1211-1224.
56. Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(18):1331-1335.

CAPÍTULO 4

HEMOSTASIA Y CIRUGÍA

Normalmente, la sangre se conserva en estado líquido aunque siempre dispuesta a solidificarse lo que significa la existencia de un preciso equilibrio entre los anticoagulantes y la fibrinólisis que le mantienen fluida, y los factores de la coagulación, que le convierten en una masa firme de fibrina (coágulo), al lesionarse un vaso o en circunstancias anormales.

Después de una venopunción, se forma un tapón de plaquetas, pero cuando la herida es mayor, la hemorragia no se detiene hasta que el coágulo formado se adhiera firmemente a los bordes de la herida para evitar su desintegración de tal maneja que la hemostasis (Gr. *haima* = sangre + *stasis* = quedarse quieto) se desencadena cuando se presenta lesión vascular y debe considerarse como una respuesta coordinada para evitar la pérdida del tejido hemático con la participación de las plaquetas, los factores de la coagulación, el endotelio vascular y la fibrinólisis, en la que la trombina forma el coágulo y la plasmina le destruye.

El mecanismo de la coagulación

Depende del funcionamiento normal e integral de los vasos sanguíneos, las plaquetas y la llamada cascada de la coagulación es decir intervienen múltiples procesos fisiológicos, todos igualmente importantes y con actividades específicas.

Al lesionarse un vaso, de inmediato y simultáneamente se presenta vasoconstricción y se genera el contacto entre la sangre y la matriz subendotelial por perderse la integridad anatómica vascular lo que ocasiona agregación y adhesión plaquetaria, formación de coágulo, estabilización del mismo e impedimento para que se extienda más allá de donde se necesita y de ser el caso termina con la recanalización vascular. De acuerdo a esto, podemos dividirlo en tres fases:

Primera fase.

En esta se agrupa la respuesta vascular y la acción inmediata de las plaquetas.

Vasos sanguíneos.

La vasoconstricción ocasionada por el músculo liso de la pared es parte esencial del mecanismo contra la hemorragia, hemos sido testigos de vasos arteriales de regular calibre que no sangran a pesar de ser de alto flujo y no estar ligados.

Aún no es posible explicar del todo el mecanismo que origina esta constricción vascular, sin embargo se reconoce la posible participación del tromboxano A₂ (TXA₂) plaquetario y quizá algunas otras sustancias de origen endotelial. Esta vasoconstricción igualmente ocasiona estasis y con ello ayuda a que el coágulo incipiente no sea arrastrado.

El endotelio también tiene capacidad secretora produciendo el factor von Willebrand (1870-1939) (fvW), antitrombina III, sulfato de heparina, óxido nítrico y el inhibidor de la vía del factor tisular.

Plaquetas

Sin duda son los elementos formes de la sangre que cada día revelan más secretos, entre otros los de su participación en la hemostasis. Estos cuerpos hemáticos sin núcleo sólo tienen una vida media de 10 días y entre sus estructuras citoplasmáticas se identifican gránulos en los que almacenan sustancias vitales para la coagulación. A su participación inmediata se le llama la primera línea de defensa contra la pérdida de sangre, formando el tapón plaquetario y con tres etapas interrelacionadas: adhesión, secreción y agregación.

La adhesión al endotelio y a los tejidos circunvecinos es inmediata y está mediada por el fvW que cuando está ausente prolonga el tiempo de hemorragia pero no el de coagulación. En ese momento las plaquetas cambian de “fisonomía” ya que de discos planos adoptan una forma esférica con proyecciones polipoidales y empieza la segunda etapa o secretora que por exocitosis libera productos de sus gránulos como adenosin difosfato y trifosfato (ADF) (ATP), tromboglobulina beta, calcio, pirofosfato, factor plaquetario 4 (FP4), factores de crecimiento (FCP) y fvW plaquetarios y TXA₂ con lo que se prepara el terreno para la tercera etapa que es de agregación consistiendo “simplemente” en apolotonamiento de plaquetas esféricas pegándose entre sí con la mediación del fibrinógeno que les une permanentemente.

Al liberar también factores de la coagulación, participan en la “cascada” y al activarse traslada a la cara plasmática de su membrana aminofosfolípidos que le permiten actuar como un catalizador de superficie con propiedades procoagulantes que estimulan tremendamente la formación de trombina a través del factor Xa.

Segunda fase

Cascada de la coagulación

Su objetivo es lograr la formación de un coagulo de fibrina e intervienen una serie de productos que han sido denominados “factores de la coagulación” y aunque algunos con nombre propio, todos son referidos con números romanos asignados de acuerdo al orden en que históricamente se han identificando y no en el orden secuencial de participación; cuando están inactivados se consideran proenzimas o cimógenos y se designan con el mismo número agregando una a como el XI que al activarse se escribe XIa.

Es muy importante recordar que actualmente los factores III, IV y VI al no ser proteínas independientes ya no se incluyen en la nomenclatura aunque el III tisular sea el desencadenante de la ruta extrínseca.

El objeto final de esta cascada es llegar a la formación de un coágulo “estable” de fibrina y se reconocen dos “veredas”, rutas o vías, que confluyen hacia un “camino común” que es la activación del factor X.

Estas rutas se denominan intrínseca y extrínseca y aunque realmente es una división arbitraria, es útil. El tiempo de protrombina (TP) muestra la actividad de las dos rutas mientras que el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) sólo se refiere a la intrínseca.

La vía extrínseca es la más importante “in vivo” y se activa cuando el vaso sanguíneo se rompe y permite el contacto del factor VII sanguíneo con el llamado factor tisular (FT antes III) que tradicionalmente se le ha ubicado fuera, de ahí la denominación de extrínseca, aunque actualmente se acepta que existe FT circulando en los leucocitos y como micropartículas plasmáticas. Se le ha reconocido mucha importancia a su participación en sepsis y a la posibilidad de su producción por las propias células endoteliales. Así mismo cada día hay más evidencia de su capacidad de estimular al factor IX de la siguiente vía actuando como potencializador de la misma.

La vía intrínseca se dispara porque un factor dentro de la sangre, el XII (Hageman por un maquinista ferroviario del mismo nombre) se activa al entrar en contacto con una superficie extraña (i.e catéter venoso) o por lesiones endoteliales. Ambos senderos confluyen como ya se dijo sobre el factor X que a su vez activa la protrombina (II) en trombina (IIa) que convierte al fibrinógeno (I) en fibrina (Ia) la cual requiere del factor XIIIa para volverse insoluble y estabilizar el coágulo.

Tercera fase

Como ya se mencionó, existe un equilibrio entre la fluidez y las fuerzas que tienden a coagular la sangre. Cuando hay hemorragia, las primeras se “desconectan” transitoriamente para permitir la formación del coágulo, sin embargo una vez que este se ha constituido, es indispensable evitar a toda costa que se extienda más allá del sitio donde se inicia o que se de en otras partes del organismo, por ello se reactiva de inmediato el sistema fibrinolítico en el que el cimógeno llamado plasminógeno por acción de los activadores tipo tisular (AP-t) y tipo uroquinasa (AP-u) se convierte en una enzima proteolítica “global” llamada plasmina que lisa al coágulo liberando productos de fibrina. (También es capaz de degradar los factores V, VIII, IX y XI, HACT, insulina y hormona del crecimiento entre otras). Al término de su actividad este sistema debe detenerse lo que se hace ya sea bloqueando a los activadores de plasminógeno por medio de los llamados inhibidores de los activadores de plasminógeno (IAP-I, IAP-2 e IAP-3) o directamente sobre la plasmina mediante antiplasminas entre las que se encuentran la 2 antiplasmina que parece ser la más importante y la 2-macroglobulina. Recientemente se ha descrito otra proteína producida en el hígado denominada inhibidor de la fibrinólisis trombino-activable (IFTA) que evita la lisis de fibrina impidiendo que se una al plasminógeno, la IFTA antifibrinolítica a su vez recibe el estímulo de la trombomodulina de la célula endotelial. Esta misma trombomodulina se une a la trombina y cambia su especificidad de tal manera que no reconoce al fibrinógeno como su blanco sino que cataliza la conversión de otro cimógeno denominado proteína C transformándolo

en una enzima anticoagulante llamada proteína C activada que inactiva los factores Va y VIIIa. De lo que parece una confusión de actividades en realidad lo que resulta es una evidencia clara de que la trombina, la trombomodulina y el IFTA establecen un eslabón molecular entre la cascada de la coagulación y la de la fibrinólisis de tal manera que la activación de la primera suprime la actividad de la segunda por lo que todo parece indicar que este es un factor fundamental para mantener el balance indispensable entre el depósito de fibrina y su remoción.

Desde luego ambas cascadas tienen mucho en común ya que responden a activadores titulares o del endotelio, convierten a zimógenos en proteasas, tienen retroalimentadores positivos, generan una actividad explosiva cuando se ponen en marcha y se detienen por inhibidores de las proteasas y las reacciones mediadas por el complejo trombina-trombomodulina.

Proteína C

Es conveniente repetir que elemento indispensable para el control de la trombosis es la actividad anticoagulante de la llamada vía de la proteína C que además limita la respuesta inflamatoria y con ello disminuye la apoptosis endotelial ocasionada por las citoquinas e isquemia. La participación de la trombina, la trombomodulina y el receptor celular endotelial de la proteína C (REPC) son esenciales para su funcionamiento mediante el cual, la trombomodulina se une a la trombina inhibiendo tanto sus habilidades de coagulación como de activación celular pero aumentando la activación de proteína C y del IFTA. Además la trombina unida a la trombomodulina se inactiva por inhibidores plasmáticos de proteasa 20 veces más rápido que la libre eliminándola de la circulación. La trombomodulina también tiene una acción antiinflamatoria directa haciendo mínima la producción de citoquinas en el endotelio y disminuyendo la adhesión de los leucocitos a sus células. El REPC incrementa la activación de la proteína C presentándola al complejo de activación trombina-trombomodulina y cuando la proteína C activada (PCA) se disocia del REPC se une a la proteína S, inactiva como ya se señaló a los factores Va y VIIIa y en consecuencia se inhibe nueva generación de trombina.

Alteraciones de la coagulación.

Estando implicados tantos elementos, la falla de alguno altera todo el mecanismo que se refleja o en hemorragia o en coagulación exagerada y trombosis. A continuación se describen las resultantes de falta, incremento o mala función de la enorme variedad de actores que mantienen el equilibrio entre la fluidez sanguínea y su potencial conversión en coágulo.

Plaquetas. Las alteraciones pueden ser congénitas y adquiridas.

Congénitas.

Bernard (1905-¿?) y Soulier (1915-¿?) describieron el síndrome autonómico recesivo que se caracteriza por plaquetas gigantes, trombocitopenia y tiempo de hemorragia alargado. Se produce hemorragia porque no se adhieren al fvW, la alteración reside específicamente en el complejo de la glucoproteína Ib-IX que es su receptor específico. Cosa curiosa es el hecho que hasta la fecha no se sabe con

certeza si las plaquetas circulantes en el paciente tienen apariencia normal y sólo se ven grandes en los frotis o “in vivo” son realmente esféricas y más grandes. En el frotis también se pueden apreciar alteraciones típicas de una anomalía generalmente asintomática descrita por May (1863-1936) y Hegglin (1907-¿?), autosómica dominante que cursa además con trombocitopenia y cuerpos de Döhle (1855-1928) en los granulocitos.

Anteriormente se mencionó la importancia de la secreción o exocitosis de los compuestos guardados en los gránulos plaquetarios y que cuando hay problemas hereditarios, se presenta hemorragia leve o moderada con tiempo de hemorragia prolongado lo que llega a suceder por ausencia de gránulos como el síndrome de las plaquetas grises, funcionamiento anormal como la alteración plaquetaria Québec la cual es de gran interés porque es el único problema hemorrágico asociado a la activación intracelular crónica de la cascada de la fibrinólisis y no responde a las transfusiones de plaquetas; o por deficiencia como la de los gránulos densos.

Para lograr la indispensable agregación en la formación del coágulo, se requiere de fibrinógeno, si no lo hay (afibrinogenemia) o no encuentra su receptor en la plaqueta activada se presenta problemas hemorrágicos reflejados en el tiempo de hemorragia ocasionados porque el trombocito se encuentra asténico a pesar de que la cifra sea normal. En 1918, Glanzmann (1887-1959) describió la tromboastenia que actualmente lleva su nombre, frecuente aunque no única entre productos de matrimonios consanguíneos. Los menores la heredan como una enfermedad autonómica recesiva y se debe a la ausencia, poca cantidad o mala calidad del complejo de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) también conocido como el receptor plaquetario del fibrinógeno (RPF). Las plaquetas se ven normales, pero no se agregan entre sí a pesar de añadir sustancias en el laboratorio que lo favorecen y el coágulo no se retrae o lo hace pobremente. Por cierto, actualmente se encuentran en estudio clínico sustancias farmacológicas que específicamente inhiben la GPIIb/IIIa) para con ello producir tromboastenia fenotípicamente hablando igual a la de Glanzmann con objeto de prevenir trombosis.

En raras ocasiones, no se recubre la membrana plaquetaria del fosfolípido procoagulante disminuyendo importantemente los sitios de amarre del factor Xa. Se le conoce con el nombre de síndrome de Scott (nombre del primer paciente) y sólo se sabe de unos cuantos seres humanos y algunos canes que lo padecen.

Adquiridas

Estas son extraordinariamente comunes y desde luego de gran importancia para la práctica de la cirugía. El cirujano después de efectuar la historia clínica se apoya entre otros exámenes de laboratorio en la biometría hemática completa en la que no infrecuentemente se reporta trombocitopenia y en exámenes más especializados con los que se evalúa la función plaquetaria (agregación) en las que se encuentran alteraciones sin tener evidencia clínica de hemorragia anormal y sin tiempos de hemorragia prolongados. Por lo tanto, es conveniente recordar que se intervienen pacientes, no cifras de laboratorio y que en particular con los problemas hemorrágicos cuando son de cuidado siempre han tenido algún dato que despierte la sospecha del problema en esta área. En la mayoría de los casos

que se mencionan a continuación la función plaquetaria anormal “in vitro” no tiene repercusión clínica.

Las alteraciones pueden ser por deficiencia en la función o por alteraciones en el número, estar ocasionadas por la administración de medicamentos o ser componente de enfermedades hematológicas, inmunes y sistémicas, así como sensibilización e incluso complicación de ciertas técnicas quirúrgicas.

Es impresionante la cantidad de fármacos que pueden alterar las pruebas de funcionamiento plaquetario. En términos generales se agrupan en antiinflamatorios no esteroideos, psicotrópicos, anestésicos (locales y generales), antibióticos particularmente beta lactámicos, anticoagulantes, materiales de contraste radiológicos, algunos medicamentos para enfermedades cardiovasculares e inclusive especias, aderezos y conservadores de alimentos. La lista realmente parece interminable, sin embargo de todos ellos quizá los más importantes son aquellos que se emplean terapéuticamente para precisamente alterar la función plaquetaria con el intento de prevenir problemas trombóticos. Entre estos se encuentran la aspirina, el ticlopidine y el clopidogrel que se conocen como medicamentos antiplaquetarios o inhibidores de las plaquetas.

¿Quién no ha tomado una aspirina en su vida? y desde luego con ello haber inhibido la ciclooxigenasa plaquetaria de manera irreversible resultando en falta de producción de TXA₂ y en alteraciones en la agregación con alargamiento del tiempo de hemorragia. Afecta a todas las plaquetas sin realmente importar las dosis, así que todo el conjunto o cohorte que se formó al mismo tiempo están alteradas con las consecuencias imaginables por la corta vida promedio que les caracteriza, por ello debe suspenderse el medicamento al menos una semana antes de algún procedimiento quirúrgico electivo.

Ticlopidine y clopidogrel inhiben la activación plaquetaria mediada por el ADP afectando la agregación. Prolongan el tiempo de hemorragia y al igual que la aspirina debe suspenderse varios días antes de una intervención ya que afectan a las plaquetas a lo largo de su vida (10 a 12 días). Una nueva generación de fármacos se ha diseñado para bloquear al RPF (receptor plaquetario del fibrinógeno).

Como ya se mencionó muchos otros medicamentos alteran la función plaquetaria, en su gran mayoría no se sabe por qué, y generalmente no son problemáticos.

Existen muchos padecimientos que cursan con alteración de la función plaquetaria. En los mieloproliferativos como las disproteinemias, leucemias y los mielodisplásicos, la participación de las plaquetas ocasiona alteración en la coagulación ya sea con hemorragia o trombosis, hechos peculiares y que algunas veces originan confusión porque en ocasiones hay trombocitopenia importante y no hay hemorragia, lo que sí sucede cuando existen cifras por arriba de 600,000/ml sin que exista formación anormal de coágulos. Es conveniente recordar que en estos padecimientos la elevación de la trombopoyetina es la que ocasiona trombocitosis y que con mucha frecuencia las plaquetas están alteradas en tamaño (gigantes), morfología (menos gránulos) y función, resultando en imposibilidad de agregarse o en agregación exagerada y espontánea llegando a presentarse accidentes trombóticos hasta en el 30% de los casos siendo curiosamente más frecuentes en arterias que

en venas. En ocasiones las plaquetas viven menos, hay alteración en el tiempo de hemorragia y las pruebas de funcionamiento plaquetario están alteradas, lo que no sucede en la trombocitosis reactiva en la que son normales.

La rara trombocitemia esencial que también ha sido llamada hemorrágica, cursa por definición con no menos de 600,000/ml plaquetas en ausencia de incremento en otros elementos formes de la sangre (policitemia rubra vera), el riesgo de hemorragia es mayor cuando la cifra llega por ahí de 1'500,000 plaquetas/ml y la trombosis se puede presentar incluso en cifras relativamente bajas. Con el paso del tiempo estos enfermos presentan mielofibrosis.

En casos de púrpura trombocitopénica idiopática de la que existen la forma aguda y la crónica, existe tiempo de hemorragia alargada y trombocitopenia. Parece ser que el problema obedece a la presencia de autoanticuerpos (IgG e IgM) específicos que actúan contra los complejos GPIIb/IIIa y GPIb/IX y GPV de la membrana plaquetaria destruyéndose las plaquetas cubiertas por el anticuerpo en el bazo y otros componentes del sistema reticuloendotelial. La pregunta es: ¿Por qué aparecen los AC contra las glucoproteínas? Hasta la fecha se acepta que por lo menos en la aguda, estos se generan como productos secundarios de la respuesta inmune contra ciertos virus y bacterias y las plaquetas son meras víctimas "inocentes" de una respuesta contra la infección, cuya erradicación termina con el problema hematológico. En el caso de la crónica el asunto tampoco es muy claro, parece ser que obedece a defectos relacionados con la inmunoregulación ya que en ella si existen AC específicos contra la pared plaquetaria. Dada la ignorancia de la etiopatogénesis de este tipo de plaquetopenia, el tratamiento sigue siendo un tanto empírico, incluyendo entre otros recursos a la esplenectomía.

En otros padecimientos llamados autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico se demuestran alteraciones funcionales de las plaquetas y aunque aún se ignoran muchas cosas sobre su origen en ellos no es infrecuente encontrar anticuerpos antiplaquetas.

Al igual que los eritrocitos, las plaquetas tienen antígenos de superficie (APH1 al APH5)) que en caso de haber diferencias entre los de la madre con los de su producto, despiertan en ella una reacción de sensibilización con la generación de AC que transmitidos al feto ocasionan trombocitopenia aloinmune moderada o muy severa porque las plaquetas recubiertas de AC se destruyen en el bazo. Esta aloinmunización plaquetaria es semejante a la producida por el Rh y es causa de problemas hemorrágicos en algunos recién nacidos, los títulos de IgG antiplaquetas se encuentran elevados desde el primer embarazo y un buen número de casos se presentan en primogénitos.

La transfusión de plaquetas en sujetos previamente sensibilizados contra alguno de estos antígenos que en la práctica el más frecuente es el plaquetario humano 1 (APH1) resultante de embarazo o por transfusiones previas, puede ocasionar púrpura postransfusional con marcada trombocitopenia y hemorragia severa, habitualmente entre el quinto y el décimo día después de la aplicación de sangre. Es fácil entender que aquellos sujetos que han recibido múltiples unidades de concentrados plaquetarios son particularmente sensibles a este problema.

La heparina puede inducir la aparición de trombocitopenia y en ocasiones un cuadro muy severo y frecuentemente mortal por acompañarse de trombosis venosa y arterial llamado síndrome del coágulo blanco o de trombosis trombocitopenica inducida por heparina que se presenta unos cuantos días después de iniciar la aplicación de este anticoagulante por lo que es recomendable revisar la cuenta plaquetaria al inicio de su aplicación y después periódicamente, si hay disminución del 30% o más de la cifra basal debe considerarse como la causa de la trombocitopenia. Se ocasiona por la producción de anticuerpos heparino-plaquetarios que también lesionan al endotelio y contribuyen a la formación de estos coágulos de plaquetas.

Durante mucho tiempo se ha aceptado que en muchos pacientes urémicos, la función plaquetaria está considerablemente alterada. Se ha demostrado que en sus plaquetas hay disminución del tromboxano B2 (TXB2), existe alguna evidencia de que cursan con un incremento en la actividad de la fosfolipasa A2 y se ha confirmado la mayor producción de ácido hidroxieicosatetraenoico, reconocido inhibidor de la agregación y secreción, funciones indispensables de las plaquetas que dicho sea de paso, en estos enfermos son muy sensibles a la acción de la aspirina y otros medicamentos que prolongan importantemente el tiempo de hemorragia y pueden ser responsables de hemorragias serias.

La agresión a las plaquetas de los pacientes sometidos a cirugía extracorpórea (CEC) es terrible, y resulta por la acción de la heparina, la hipotermia y desde luego el maltrato resultante de su contacto con las superficies de los tubos de la bomba lo que las fragmenta o activa. Entre más se prolongue el procedimiento mayor es el daño y la trombocitopenia es más importante ya que las plaquetas lesionadas se destruyen en el hígado, se adhieren a los tubos o el paciente está hemodiluido. Se pueden identificar en la sangre fragmentos de las plaquetas dañadas y las que no se lesionan se activan adhiriéndose a los leucocitos y al endotelio.

Cascada de la coagulación

Muchos factores que la integran se sintetizan predominantemente en el hígado y varios son “vitamina K dependientes” (II, VII, IX y X). Como ya se mencionó, la nomenclatura no tiene que ver con el orden con que actúan sino de acuerdo a como fueron descubiertos, pero con el fin de tener algún orden, se mencionarán desde el XIII hasta el I.

Deficiencia de factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)

Es un padecimiento hereditario, autosómico recesivo que se manifiesta desde el nacimiento, frecuentemente con hemorragia umbilical (80% de los casos) e intracraneal, es uno de los padecimientos hemorrágicos más serios de tipo hereditario y pueden sangrar toda la vida afectando la piel, tejido celular subcutáneo y músculos, algunas veces zonas periarticulares pero rara vez son intrarticulares. Estos pacientes también pueden presentar defectos en la cicatrización de las heridas por la alteración resultante en la calidad del coágulo. Actualmente se cuenta con un concentrado pasteurizado derivado del plasma para su manejo profiláctico.

Deficiencia de factor XII (Hageman)

Es un padecimiento hereditario autosómico recesivo muy raro, se le ha relacionado con cuadros tromboembólicos venosos e infarto del miocardio aunque falta más evidencia, también se le asocia a cuadros hemorrágicos. Este el factor que desencadena la ruta intrínseca y cuando está ausente el coágulo que se forma en el tubo de ensaye es de mala calidad. A pesar de su importante participación, la deficiencia no se asocia a problemas en el sistema de la kalicreina y la respuesta inflamatoria corporal.

Deficiencia de factor XI (hemofilia C)

El 8% de los judíos Asquenazi son portadores de este padecimiento heredado autosómico incompletamente recesivo, también se encuentra ocasionalmente entre no judíos. Las cifras del factor poco tienen que ver con la severidad de la hemorragia ya que algunos con gran deficiencia lo hacen sólo durante procedimientos quirúrgicos y otros con valores casi normales pueden presentar hemorragias severas, incluso un mismo enfermo cursa con periodos asintomáticos; ocasionalmente se encuentran pacientes con inhibidores adquiridos contra este factor.

Deficiencia de factor X (Stuart-Prower)

Es muy rara, puede ser de naturaleza hereditaria autonómica recesiva o adquirida asociada a amiloidosis. La hemorragia puede ser seria pero en general es de menos gravedad que el de la hemofilia A y aunque este factor pertenece al grupo de la vitamina K no se corrige con su administración, para ello se requiere de plasma fresco congelado o concentrado del complejo de la protrombina (con riesgo de trombosis).

Deficiencia de factor IX (Christmas, Hemofilia B).

El 20% de los diagnósticos de hemofilia se deben a la deficiencia de este factor que al igual que la del VIII está ligada al cromosoma X. Se manifiesta casi igual que la Hemofilia A, aunque la hemorragia puede ser menos grave y las articulaciones no se ven afectadas tan frecuentemente. Se cuenta con concentrados para su manejo.

Deficiencia de factor VIII (Hemofilia A).

Es el más común de los padecimientos hereditarios que afectan a la hemostasia, desgraciadamente ataca a uno de cada 10,000 varones recién nacidos y aunque se encuentra ligado al cromosoma X en la mayoría de los casos, existen un tercio de los enfermos que no tienen ningún antecedente familiar a los que se denomina “nuevas mutaciones”. La severidad del problema está en relación directa con la cantidad de factor circulante, entre menos haya más serios es la hemorragia, así hay quienes los presentan espontáneamente y otros que lo hacen solamente después de alguna intervención quirúrgica (circuncisión). La hemorragia se presenta principalmente en tejidos blandos y particularmente hacia el interior de las articulaciones. La mayoría de las mujeres portadoras tienen niveles bajos de antígeno del factor VIII (Ag:VIII) pero cuentan con suficiente fVIII para no sangrar, sin embargo cada

día se identifican mas problemas hemorrágicos entre las portadoras cuando se les efectúa alguna cirugía. Se cuenta con concentrados del factor para su manejo, sin embargo hasta el 15% desarrollan anticuerpos inhibitorios contra él. Las pruebas de función plaquetaria que reflejan la actividad del fvW son normales.

Deficiencia de factor VII

Este factor se produce en el hígado y siendo vitamina K dependiente es quizá sobre el que más actúan los cumarínicos. Es una enfermedad hereditaria autonómica recesiva y afecta ambos sexos por igual, no es muy común pero dado que es clave para el inicio de la coagulación “in vivo”, se manifiesta con hemorragia que está relacionada con la cantidad circulante del factor, a los muy serios se les confunde inicialmente con la hemofilia A grave pero hay otros pacientes que son asintomáticos. Generalmente la hemorragia es en tejidos blandos, intracraneal, transvaginal, posparto, nasal e intrarticular con artropatía tan invalidante como en la deficiencia del factor VIII. Se trata con concentrados específicos, también se ha empleado el trasplante ortotópico de hígado.

Deficiencia de factor VI.

Este factor no existe.

Deficiencia del factor V (lábil)

La enfermedad hepática grave disminuye seriamente sus niveles plasmáticos, así mismo aunque muy rara existe su transmisión genética, autonómica recesiva con más frecuencia entre productos de parejas consanguíneos; se ha reportado su asociación con amiloidosis primaria. También se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas que disminuye cuando lo hacen las concentraciones plasmáticas. La hemorragia es menos frecuente que en las hemofilias, no afecta tanto a las articulaciones y si lo hace, la artropatía es menos grave, así mismo son frecuentes las hemorragias umbilical e intracraneal en recién nacidos. En las mujeres existe hemorragia transvaginal y posparto, pero dado a que sus manifestaciones no son tan severas, con mucha frecuencia se hace el diagnóstico hasta la edad adulta. Aún no existe un concentrado específico y se requiere de plasma fresco congelado para su manejo. Hay casos de transmisión genética autosómica recesiva de deficiencia combinada de este factor con el VIII.

Deficiencia de factor IV. (Calcio)

Realmente no es un factor y ni los niveles séricos más bajos compatibles con la vida alteran su participación en las diferentes etapas del proceso de la coagulación. Sin embargo, en aquellos casos en los que se transfunden varias unidades de sangre, la concentración del citrato que se emplea como anticoagulante, obliga a la administración de algunos bolos del mismo.

Deficiencia de Factor III. (Factor tisular)

Siendo el desencadenante de la coagulación “in vivo” es decir de la ruta extrínseca de la coagulación, las deficiencias del mismo son incompatibles con

la vida. Actualmente hay gran interés en la posibilidad de regular su función con inhibidores de esta ruta para el manejo de problemas trombóticos.

Deficiencia de factor II (protrombina)

Dado que depende de la vitamina K, cuando esta no se absorbe de la luz intestinal el hígado no le forma y puede haber hemorragia, en los neonatos es una ocurrencia frecuente y por ello se administran dosis profilácticas de esa vitamina. Cuando existe daño hepático a diferencia de lo anterior, no hay síntesis de protrombina y esto no se corrige con la vitamina K.

La producción congénita de moléculas disfuncionales es extraordinariamente rara y la ausencia absoluta se considera incompatible con la vida. Es una de las causas más frecuentes de hemorragia postoperatoria, así mismo se puede manifestar por epistaxis, hemorragias transvaginales, posparto, hacia tejidos blandos y ocasionalmente intrarticulares con hemartrosis. Se maneja con plasma o concentrados del llamado complejo de la protrombina, en la práctica siempre se administran suplementos de vitamina K, aún no hay concentrados puros.

Alteraciones del factor I (fibrinógeno)

Puede estar ausente (afibrinogenemia), disminuido (hipofibrinogenemia), ser de mala calidad (disfibrinogenemia), haber poco y malo (hipodisfibrinogenemia), precipitarse por baja temperatura (criofibrinogenemia) y aumentado (hiperfibrinogenemia)

En los raros casos de afibrinogenemia congénita, padecimiento heredado como autosómico recesivo, se presentan cuadros de hemorragia, de tal magnitud, que en el neonato la hemorragia umbilical e intra craneal llegan a ser mortales. Al avanzar la edad se presentan epistaxis, menorragias, hemorragia de tubo digestivo, hemartrosis, úlceras en la pierna, abortos espontáneos, etc. A pesar de que es un padecimiento hemorrágico, con alguna frecuencia se asocia a fenómenos trombóticos en niños o en jóvenes en sitios en que generalmente no son frecuentes como son las extremidades superiores o vasos intracraneales, lo que le confiere un “riesgo paradójico” ocasionado probablemente porque los trombos son blandos y las plaquetas no se adhieren entre sí de forma adecuada. La administración de crioprecipitado es útil para su manejo, incluyendo al tratamiento de las úlceras, pero ocasionalmente aparecen anticuerpos antifibrinógeno.

La hipofibrinogenemia puede ser congénita como la llamada “enfermedad de almacenamiento de fibrinógeno” tipo I clasificada como enfermedad metabólica, o adquirida producida porque la síntesis hepática está disminuida (insuficiencia hepática aguda), el catabolismo acelerado (coagulación intravascular diseminada CID) o por algunos medicamentos. En la práctica clínica cualquier baja en las cifras debe obligadamente llevar a pensar en CID y a actuar en consecuencia.

Las disfibrinogenemias también pueden ser congénitas o adquiridas y resultan de cambios estructurales en la molécula del fibrinógeno que se reflejan en una alteración funcional. La heredada está asociada a hemorragia y trombosis ya sea en el mismo paciente o entre sus familiares, también se ha considerado la posibilidad de que sea causa de alteraciones en la reparación tisular. Las diversas variantes

moleculares se designan de acuerdo a la ciudad en donde se han detectado. Las adquiridas son ocasionadas por alteración en el parénquima hepático como en cirrosis, hepatitis tóxica, hepatoma e incluso como consecuencia de anticuerpos antifibrinógeno y en el llamado síndrome paraneoplásico. La manifestación clínica generalmente es hemorragia de diversa intensidad y en ocasiones trombosis.

La hipodisfibrinogenemia es una alteración autosómica dominante en donde la molécula del fibrinógeno está alterada y las cifras totales son bajas (> 150 mg/dl). La hemorragia es la principal manifestación y particularmente complican el embarazo con abortos, desprendimiento de placenta, hemorragia posparto y mala cicatrización.

La criofibrinogenemia llamada así porque el fibrinógeno de los pacientes en el laboratorio se precipita a bajas temperaturas, se asocia con alguna frecuencia a enfermedades autoinmunes, infecciones, cáncer y cuadros trombóticos. Los tejidos del pulmón, el riñón, los músculos y la piel muestran lesiones oclusivo-trombóticas con depósitos eosinofílicos en la pared vascular que se extienden hacia la íntima y con mucha frecuencia acompañados de un componente vascular granulomatoso. Aunque frecuentemente cursa asintomática, la enfermedad se acompaña de hipersensibilidad al frío, gangrena periférica, compromiso arterial y venoso, úlceras cutáneas muy dolorosas y el signo característico “livedo reticularis” que mejora al aumentar la temperatura de la zona.

Con la edad el fibrinógeno aumenta y particularmente por ciertos hábitos como el fumar o enfermedades como la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial. Esta hiperfibrinogenemia se ha considerado como un factor de riesgo relacionado con los accidentes vasculares tanto cerebrales como del miocardio aunque hasta la fecha no se conoce con certeza porque sucede esto y se ha llegado a pensar que en realidad es una consecuencia de las lesiones vasculares más que un padecimiento en sí y que en realidad está aumentado porque se liberan citoquinas en las áreas endoteliales dañadas y eso es lo que aumenta las cifras del fibrinógeno debiéndose considerar en consecuencia más que como un agente causal, como un marcador que refleja una alteración patológica. También se le ha encontrado elevado en pacientes portadores de neoplasias malignas, disminuyendo durante la quimioterapia y elevándose nuevamente en caso de haber recurrencia.

Deficiencia combinada de factores II, VII, IX y X

Es rara y todos los factores dependientes de vitamina K no tienen actividad de coagulación por lo que se requiere la administración de dicha vitamina de por vida y, claro en casos de hemorragia puerperal, incluso el uso de plasma fresco congelado.

Enfermedad de von Willebrand

El finlandés Eric A. von Willebrand describió en 1925 el caso de un niño de 5 años de edad con hemorragia idéntica a varios miembros de las familias paterna y materna y con ello detectó lo que hoy se considera como la enfermedad hemorrágica hereditaria más común ya que afecta al 1% de la población. No se le incluye directamente en la cascada de la coagulación pero sin este factor, esta simplemente no logra formar un coágulo estable ya que su función es la de unir

las glucoproteínas de la superficie plaquetaria ya mencionadas Ib y IIb-IIIa y con ello estimular su adhesión y agregación, es decir participa en la hemostasia primaria formando el tapón plaquetario, también es portador del f VIII que requiere precisamente del fvW para lograr su estabilización en la circulación por lo que a ambos se les había considerado como un complejo hasta 1985 fecha en que dejó de llamarse “antígeno relacionado al factor VIII” o VIIR, curiosamente aún no se sabe con certeza donde se produce el fVIII, pero el fvW se sintetiza en las células endoteliales y los megacariocitos. La diferencia entre la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand estriba en que en la primera las pruebas de función plaquetaria son normales. Este padecimiento se hereda como autosómico dominante, NO está relacionado al cromosoma X y se conocen varios tipos o variantes en los cuales todos menos el 2N (que se confunde con hemofilia A) tienen el tiempo de hemorragia prolongado. La manifestación clínica es hemorragia que va de moderado en los casos de discreta disminución del fvW hasta grave en su ausencia total, en las mujeres las menorragias deben hacer sospechar su posible existencia. La confirmación del diagnóstico se hace indirectamente a través de las llamadas pruebas de actividad del fvW (plaquetas) y su antígeno. Se maneja principalmente con acetato de desmopresina, cuando no hay respuesta se requieren concentrados de fVIII-fvW. Existe una forma adquirida de la enfermedad asociada a problemas mieloproliferativos, autoinmunes y linfoproliferativos.

Estudios de laboratorio para evaluar problemas de hemorragia.

El principal elemento para detectar problemas de la coagulación, sin duda es la historia clínica, con énfasis en los antecedentes de hemorragias tanto del paciente como entre sus familiares; a ello sigue evidentemente la exploración física integral y meticulosa y el cuestionamiento sobre los medicamentos empleados.

Es tanta la importancia de esto, que consideramos en la práctica cotidiana que en aquellos individuos que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos menores, con la simple información es suficiente para no requerir de exámenes de laboratorio. Aún más se ha puesto en duda si son indispensables para procedimientos complejos ya que con alguna frecuencia se detecta alguna anomalía por laboratorio, sin correspondencia clínica y el paciente evoluciona perfectamente bien sin necesitar transfusiones u otro apoyo para corregir las supuestas anomalías.

Por ello, los estudios preoperatorios en este campo, están indicados fundamentalmente en casos en los que exista la menor sospecha de alteración de acuerdo a lo referido por el enfermo y la exploración física. Las pruebas empleadas “rutinariamente” son el tiempo de protrombina (PT), el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y la biometría hemática con cuenta de plaquetas. De acuerdo a los resultados entonces habría que recurrir a otras más como el tiempo de trombina, el panel para fibrinógeno y fvW, agregación plaquetaria, plasmina 2 y f XIII. El tiempo de hemorragia no es muy útil en el ámbito quirúrgico.

Biometría hemática.

Por medio de ella, se detecta anemia la que a su vez puede reflejar hemorragia crónica como sucede con la anemia microcítica que refleja la incapacidad del

organismo de compensar la pérdida continua de hierro a pesar de una dieta adecuada, o la anemia normocítica que alerta hemorragia reciente más o menos importante. La cuenta plaquetaria puede indicar trombocitopenia y las anomalías de los leucocitos orientan a síndromes de falla medular.

Frotis de sangre periférica.

Siempre se debe solicitar si se sospecha problema plaquetario. Cuando hay trombocitopenia, ésta puede ser “falsa” debido al apolotonamiento de los trombocitos (pseudotrombocitopenia). La morfología es importante, por ejemplo de ser gigantes se piensa en enfermedad de Bernard-Soulier o en la anomalía de May-Hegglin y si son pequeñas habría que pensar en el síndrome de Wiskott (1898-1978) Aldrich (1917-¿?). También deben detectarse las anomalías de fvW y de la función plaquetaria y para ello se ha empleado tradicionalmente el tiempo de hemorragia, sin embargo hay tendencia a emplear métodos más sofisticados con el empleo de algunos instrumentos en el laboratorio, sucede lo mismo con las pruebas de agregación

Tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT).

Estas pruebas, se emplean para evaluar la segunda fase de la coagulación; el TP lo hace con la vía extrínseca y el camino común, el segundo la vía intrínseca y el propio camino común.

Muestreo de factores

Cuando se sospecha por la historia clínica la posibilidad de un defecto en alguno de ellos, se indican estudios cuantitativos específicos.

Determinación de fibrinógeno

Se puede analizar su actividad funcional observando la formación de monómeros de fibrina y también se pueden efectuar mediciones cuantitativas, es conveniente recordar que en la disfibrinogenemias existe discrepancia entre la función que habitualmente está baja y la cantidad que es normal.

Tiempo de trombina

Cuando se prolonga refleja baja actividad del fibrinógeno así como la presencia de productos de degradación de la fibrina.

Aunque sea repetitivo, el lector debe recordar que la historia clínica es el principal elemento para alertar sobre una posible enfermedad hemorrágica. Además se hace extraordinariamente importante el mantener una constante cercanía con el personal del laboratorio para el empleo racional de los recursos existentes, establecer diagnósticos precisos y en consecuencia prevenir la terapéutica específica.

Cascada de la fibrinólisis

Vale la pena recordar que las células endoteliales son las que más participan en la fibrinólisis, en ellas se sintetiza el plasminógeno y sus activadores AP-t y AP-u y al ser secretados se quedan pegados al endotelio por medio de sus receptores

específicos. Existe un estado de equilibrio en que sólo se forma plasmina si hay exceso de AP, pero si este se rompe, como puede suceder en casos de que haya abundante IAP-1 o lesión endotelial sin liberación local de AP, se reduce la fibrinolisis y hay posibilidades de trombosis.

Los defectos hereditarios son muy raros, por ejemplo la deficiencia de α_2 antiplasmina se manifiesta por hemorragia cuando hay estrés, porque en esta situación se libera AP, otros más pueden predisponer a la trombofilia.

Los defectos del plasminógeno que se sintetiza en el hígado se denominan displasminogenemia de las que hay los tipos I y II

En la I hay ausencia del plasminógeno de la sangre y los tejidos con la nula remoción de los depósitos de fibrina en diferentes órganos que se manifiesta por conjuntivitis ppseudomembranosa, hidrocefalia por la fibrina que bloquea la circulación del LCR, obstrucción de la vía aérea y alteraciones en la cicatrización, curiosamente no cursan con mayor riesgo de trombosis. Se manejan con plasminógeno.

En la tipo II no se activa el plasminógeno por falta de proteolisis pero tampoco hay una asociación directa con trombosis.

En el caso de los defectos de los inhibidores del activador del plasminógeno (IAP) aún hay controversias sobre sus efectos tromboticos, sin embargo se acepta que incrementan por ejemplo los bloqueos coronarios.

Entre los diabéticos hay 4 veces más infartos del miocardio, problemas cerebrovasculares y lesiones arteriales periféricas que en la población normal contribuyendo a su patogénesis las alteraciones en la función plaquetaria, los factores de la coagulación y la fibrinolisis. En esta última cascada el IAP-I que es inhibidor de la apoptosis y facilita la migración celular junto con el AP-u, es el responsable de las lesiones vasculares. Por cierto influyen también en la liberación del IAP-I la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la insulina, además se encuentra extraordinariamente elevado localmente en las lesiones ateromatosas en los diabéticos a diferencia de lo que sucede con los sanos.

Además la secreción de IAP-I sigue un ritmo circadiano con niveles altos a media mañana que es curiosamente la hora del día en la que ocurren más infartos del miocardio, accidentes vasculares cerebrales y muerte súbita; en los diabéticos este ritmo se altera encontrándose su máxima elevación en la tarde o noche que es la hora en que estadísticamente se presentan más problemas de los mencionados en esa población quienes tienen también mayor resistencia a la trombolisis por el aumento en el IAP-I e incremento en la agregación plaquetaria.

En pacientes con cáncer hay aumento de los factores de la cascada de la coagulación y alteración de la fibrinolisis, en ellos el tromboembolismo es la segunda causa de muerte y los niveles elevados de IAP-I en la sangre y el propio tejido tumoral son de mal pronóstico en neoplasias malignas de mama, próstata y pulmón.

Actualmente hay evidencia de que la angiotensina juega un papel vital en la función del sistema fibrinolítico además de la homeostasis vascular ya que actuando a nivel del endotelio y otros tejidos locales se genera angiotensina II local dentro de los vasos en las células endoteliales y las fibras de músculo liso de sus paredes. En consecuencia el sistema hormonal tradicional o sistémico requiere de una enzima convertidora de angiotensina (ECA) "plasmática" y el sistema local requiere de una

ECA “tisular” entre las cuales hay discretas diferencias estructurales. La inhibición terapéutica del sistema renina-angiotensina no sólo reduce la formación de angiotensina II sino que inhibe la degradación de la bradiquinina que es un potente vasodilatador y que actúa principalmente aumentando localmente las concentraciones de óxido nítrico que protegen al endotelio de la aterogénesis seguramente reduciendo el estrés intracelular oxidativo, aunque otro podría ser el mecanismo. Con la evidencia reciente queda claro que el sistema renina-angiotensina interactúa con el sistema fibrinolítico a nivel local. Esto es muy interesante ya que este sistema es el principal mediador de la homeostasis ya que produce vasoconstricción, restituye el volumen circulante y mantiene la integridad vascular mediante la fibrinólisis.

En casos de hipotiroidismo, hay evidencia de alteraciones de la fibrinólisis pero no se conocen del todo los mecanismos por lo que esto sucede. Lo que sí es un hecho es que en casos moderados hay mayor riesgo de enfermedad cardiovascular pero en aquellos con hipofunción seria, existe tendencia al incremento de la fibrinólisis y en consecuencia a mayor probabilidad de hemorragia.

Fibrinólisis primaria

Se presenta durante la fase “anhepática” del trasplante de hígado, en aquellos en que por razones técnicas se efectúa pinzamiento supraceliaco de la aorta y en algunos con enfermedad hepática crónica.

Se caracteriza por un aumento del AP-t, un incremento en la relación AP-t e IAP-1 y disminución de la α_2 antiplasmina.

Fibrinólisis secundaria

Agentes farmacológicos.

El empleo de agentes trombolíticos como estreptoquinasa, uroquinasa o AP-t recombinado, genera grandes cantidades de plasmina que exceden la capacidad de la α_2 antiplasmina que como ya se señaló es el más importante de los inhibidores fisiológicos de la plasmina, que de no ser neutralizada, no sólo destruye el acúmulo patológico de fibrina sino que afecta a los “trombos fisiológicos” en el campo quirúrgico, produce fibrinogenólisis e inhabilita a los factores V y VIII ocasionando coagulopatía sistémica. Secundariamente la plasmina afecta las interacciones entre las plaquetas y la pared vascular, degrada al fvW y a la glucoproteína plaquetaria con lo que impide la formación de un buen tapón plaquetario, igualmente altera el inicio de la agregación de los mismos trombocitos y al destruir fibrina, fibrinógeno y fibronectina entre otros, impide que ese agregado se mantenga. En pocas palabras estos agentes crean un “caos hemostático”.

Circunstancias clínicas.

Hemorragia posprostectomía.

El paso de la uroquinasa de la orina al lecho quirúrgico ocasiona la liberación de plasmina en ese sitio lo que crea un estado de hiperfibrinólisis local con la destrucción de los coágulos indispensables para la hemostasia.

Hemorragia uterina.

Se sabe con certeza que existe un incremento en el aumento del activador del plasminógeno durante los períodos menstruales y esto sucede a manera de hiperfibrinólisis local cuando se inserta un dispositivo intra uterino (DIU) o se efectúa conización del cérvix.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Se trata de una alteración sistémica trombohemorrágica en la cual existe activación procoagulante y fibrinolítica, consumo de inhibidores y falla o lesión orgánica irreversible.

Es un problema clínico temible, desencadenado por cualquier estado patológico que ocasione producción exagerada de trombina, ya sea por la vía del factor tisular (FT) (extrínseca) de la coagulación o por la vía de contacto (intrínseca). Puede ser por causa sistémica (sepsis) o localizada a un órgano (rechazo hiperagudo al trasplante renal). Desde luego la severidad depende del grado de activación, la causa, las condiciones del organismo, la respuesta individual a la agresión y muy importantemente de la capacidad fisiológica antitrombótica. El inicio puede ser agudo como en el desprendimiento de placenta o la sepsis y "crónico" como sucede en enfermos de cáncer o en casos de un feto muerto retenido. La seriedad del problema varía de moderada a grave dependiendo del balance entre la producción y el consumo del fibrinógeno que puede estar compensada, sobre compensada o descompensada y la alteración hemostática depende de la activación del sistema fibrinolítico; si ésta es poco evidente, predominan las complicaciones trombóticas como en las embarazadas, pero si existe hiperfibrinólisis como sucede en algunos cánceres pulmonares, entonces hay hemorragia. Debe quedar claro que la CID resulta de la formación exagerada de fibrina y la inhibición de la capacidad para removerla ocasionada por depresión del sistema fibrinolítico. La formación exagerada de fibrina está ocasionada por la lesión endotelial con la liberación del FT y la disfunción de un sistema anticoagulante natural regulado por antitrombinas, proteína C, proteína S y el inhibidor de la ruta del TF. La inhibición fibrinolítica resulta de un aumento en la actividad IAP-1.

El aumento de trombina sistémica ocasiona trombosis microvascular en arteriolas, capilares y vénulas lo que produce infarto isquémico causante de daño irreversible y falla sistémica múltiple (FSM) con insuficiencia renal, alteraciones del SNC, disfunción pulmonar seguida frecuentemente de hemorragia, hemorragia de tubo digestivo (úlceras isquémicas), lesiones cutáneas necróticas y centro hemorrágicas con un halo hiperémico y como un factor que precipita más la FSM, la hemorragia en las cápsulas suprarrenales.

La hemorragia es aparatosa, pero no es tan grave como la trombosis microvascular, y precisamente por ello se considera el empleo de fibrinolíticos para su manejo a pesar de la presencia de hemorragia.

La enfermedad hepática grave (choque hepático), además de las alteraciones en los factores vitamina K dependientes, cursa con disminución en el bloqueo de la plasmina por no poder producir sus inhibidores como la α_2 antiplasmina y el IAP-1

lo que resulta en hiperfibrinolisis complicándose por la imposibilidad de bloquear a los factores de la coagulación activados.

La placenta contiene mucho FT y a medida que avanza el embarazo se convierte en un depósito del inhibidor del AP-u, del IAP-2 con aumento de los niveles de $\alpha 2$ antiplasmina reconocido inhibidor de la fibrinolisis. Cuando ocurre desprendimiento prematuro de la placenta entran súbitamente a la circulación FT, líquido amniótico y otros productos que de ser mayor como sucede en desprendimientos importantes ocasiona CID acompañada de hemorragia vaginal, disfunción uterina, sufrimiento fetal y muerte.

La embolia de líquido amniótico es causa de muchas muertes maternas por hemorragia posparto “catastrófico” y se ocasiona por la entrada brusca de lanugo, meconio, restos celulares, algunos antígenos fetales y sobre todo FT, si la mujer no muere por la gravísima obstrucción de las arterias pulmonares, se presenta hemorragia sistémica y vaginal unas cuantas horas después.

En casos de aborto séptico, ingresan a la circulación productos fetales además de bacterias, lo que genera un cuadro fulminante muy semejante al ocasionando por la septicemia meningocócica, que se asocia a púrpura y a hemorragia suprarrenal bilateral, conocido como síndrome de Waterhouse (1873-1958)-Friderichsen (1886-¿?). El aborto del segundo trimestre provocado por la infusión de solución salina al líquido amniótico también ocasiona CID aunque en general es menos grave.

En casos de feto muerto retenido, existe una “activación lenta” ocasionando una CID de baja intensidad en la cual la respuesta fibrinolítica puede lisar los microtrombos permitiendo que no haya síntomas por algún tiempo, pero después de cuatro o cinco semanas del deceso fetal, el 30% de las pacientes desarrollan un cuadro descompensado con reducción de fibrinógeno y plaquetas, que de no ser atendido adecuadamente antes del parto, se puede descompensar y presentar hemorragia masiva.

Los portadores de cáncer, particularmente adenocarcinomas (próstata, páncreas, ovario, estómago, pulmón) presentan CID crónica y progresiva a medida que se disemina. Es ocasionado por el FT que se encuentra en la superficie de los tumores o en los monocitos activados ocasionando activación hemostática caracterizada por trombocitopenia, aumento de los productos de la degradación de la fibrina, trombosis venosa, endocarditis trombotica no bacteriana tipo Libman (1872-1946)—Sacks (1873-1939) y hemorragia. La administración de quimio o radioterapia puede descompensar esta coagulopatía por la presencia de mucho tejido tumoral necrosado con el consiguiente ingreso al torrente sanguíneo de activadores resultando en aumento en la generación de trombina.

La hemorragia en las leucemias es relativamente común y se caracteriza por hipofibrinogenemia, aumento en los productos de la degradación de la fibrina, disminución en el tiempo de sobrevida del fibrinógeno y trombocitopenia seguramente generada por consumo. El FT y los activadores de la fibrinolisis (AP-t y AP-u) se encuentran en las células leucémicas y la baja de IAP y $\alpha 2$ antiplasmina indican hiperfibrinolisis. En autopsias de estos pacientes se encuentran frecuentemente trombosis arteriales y venosas. Todos los enfermos deben ser

manejados considerando esta posibilidad sobre todo antes de la colocación de catéteres o al inicio de quimioterapia.

En trauma puede ocasionar CID. En fracturas múltiples con embolismo graso, lesiones craneoencefálicas difusas, lesiones masivas de tejido blando y quemaduras hay una activación del proceso ocasionado por el FT, a lo que se agrega la hipotensión y la acidosis que agravan el cuadro pudiendo presentar falla sistémica múltiple además de estar latente siempre la necrosis suprarrenal. El empleo de expansores plasmáticos es muy común en pacientes con trauma y hemorragia masiva, sin embargo se sabe que algunos de estos productos ocasionan prolongación de pruebas de coagulación, reducción de fibrinógeno y de los factores VIII y fvW, además de ser antigénicos y no es raro que agraven la hemorragia, en estos casos deberá pensarse en emplear plasmaféresis para corregir el cuadro y emplear albúmina preferentemente en lugar de estos productos.

En algunos casos de enfermedad hepática o durante el empleo de warfarínicos se recurre a concentrados del llamado complejo de la protrombina, pero por la transfusión rápida de los mismos particularmente en estos pacientes con deficiente funcionamiento del hígado se llega a presentar trombosis y CID, por ello siempre deben administrarse lentamente y de considerarse necesario emplear heparina complementaria.

El factor VII recombinante se emplea en algunos casos de hemorragia grave en pacientes con inhibidores de fvIII o por la administración de anticoagulantes orales, siempre hay que tener presente en estos enfermos la posibilidad de disminución del fibrinógeno (activación hemostática por fvIIa) lo que puede llevar a CID.

En sujetos con aneurismas disecantes de la aorta o grandes hemangiomas, se producen depósitos de plaquetas y fibrina dentro de las malformaciones y cursan con CID de bajo nivel, con trombocitopenia, productos de degradación de fibrina; el fibrinógeno puede estar aumentado, disminuido o normal. Si no se toma en cuenta esto y se corrige preoperatoriamente, durante el manejo quirúrgico que por si mismo genera FT, puede generarse una grave descompensación y hemorragia muy grave. Es sorprendente la descripción de Kasabach (1898-1943) y Merritt (1886-¿¿) sobre la alteración en la coagulación dentro de los hemangiomas capilares gigantes lo que debe considerarse como ejemplo de CID local.

Durante la hemólisis se libera adenosin difosfato (ADF) y/o fosfolípidos de la pared eritrocitaria que activan al sistema procoagulante y son desencadenantes potenciales de CID.

En casos de septicemia, las endotoxinas de los Gram—activan el factor XII a XIIIa y el XI a XIa, inducen la liberación de productos plaquetarios, causan lesión endotelial, hacen que los granulocitos liberen material procoagulante y se produzca factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), interleucina-1 (IL-1) además de activación del complemento, acciones que alteran al endotelio y son capaces de ocasionar daño orgánico difuso. En el caso de los Gram+ los responsables son los mucopolisacáridos siguiendo los mismos mecanismos. También se presenta consumo de proteína C lo que predispone a la microtrombosis

La varicela, hepatitis y los citomegalovirus son las viremias que más ocasionan cuadros de CID quizás por activación del FXII por complejos antígeno-anticuerpo seguida de lesión endotelial.

Otras entidades que pueden cursar con CID son la artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjögren (1899-1989), dermatomiositis y escleroderma. Igualmente lo hacen aquellas que ocasionan enfermedad de vasos pequeños y cursan con vasoespamo, incluyendo el síndrome de Raynaud (1834-1881), angiopatía diabética grave e incluso oclusión de la bifurcación aórtica (Síndrome de Leriche 1879-1955).

Algunas prótesis desencadenan este fenómeno, seguramente porque el contacto de la sangre con las superficies extrañas activa el sistema procoagulante, con consumo de los factores y plaquetas formándose microtrombos. Puede suceder lo mismo con balones de contrapulsación aórtica y las válvulas para drenaje interno de ascitis.

Desde luego existe otra gran cantidad de patologías asociadas a daño endotelial, complejos antígeno-anticuerpos circulantes y lesiones tisulares, plaquetaria y eritrocítica que son activadores potenciales de CID.

Finalmente, entender la complejidad de la CID se resume en recordar que esta siempre se acompaña de la activación de los sistemas procoagulante y fibrinolítico, del consumo de los inhibidores, la liberación de citoquinas y el daño orgánico terminal. Todo ello “simplemente” por la pérdida del balance entre la posibilidad de la sangre de mantenerse líquida y su indispensable habilidad para mantener la hemostasia con la formación de un coágulo.

Picaduras de animales ponzoñosos.

Se presenta generalmente agregación plaquetaria seguramente por el daño tisular de la mordida misma, pero también puede ser ocasionada por la acción directa del veneno. No es raro que exista cierto grado de coagulopatía ocasionada por una enzima semejante a la trombina que ocasiona coagulación del fibrinógeno e hipofibrinogenemia, con aumento de los productos de degradación de la fibrina. Rara vez se asocia a hemorragia severa, aunque puede existir gingivorragia, hemorragia del sitio de la lesión y de otras heridas.

Trombofilia.

Así se denomina a la predisposición a formar trombos y esta puede ser hereditaria o adquirida.

Trombofilia hereditaria

Resistencia a la proteína C activada/factor Leiden.

La resistencia a la proteína C activada (RPCA) es la alteración genética que más ocasiona trombofilia, identificándose hasta en el 20% de los casos de trombosis venosa (TV) y está ocasionada por alteraciones genéticas del factor V tipo Leiden presente entre el 2 y el 7% en los europeos y el riesgo de trombosis venosa extraordinariamente elevado entre los portadores homocigotos de este factor; la RPCA también se encuentra hasta en el 5% de los sujetos sin factor V Leiden. Además de TV profunda pueden presentar bloqueo de venas superficiales, cerebrales y la porta.

Polimorfismo genético de la protrombina G20210A.

Este polimorfismo del gen de la protrombina es otro padecimiento hereditario asociado hasta en el 7% de los casos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y con menor frecuencia trombosis venosa cerebral. Muchos enfermos tienen cuadros recurrentes. Los niveles elevados de esta protrombina promueven la generación de trombina e inhiben la inactivación del factor Va por la PCA. Aunque en menor proporción afecta a las arterias y se debe considerar como posible causa en cuadros tromboembólicos de difícil explicación.

Deficiencia de Antitrombina III

Un poco más rara pero frecuente entre chinos. La antitrombina III es el principal inhibidor de la trombina y otros procoagulantes que participan en la formación de la fibrina como los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. La deficiencia aumenta la frecuencia de TV. Se reconocen dos tipos (I y II) y los portadores de esta alteración tienen hasta un 50% de posibilidades de presentar cuadros tromboembólicos antes de cumplir 21 años de edad afectando la extremidad superior, el pulmón, mesenterio, cerebro, riñón e incluso las venas cava.

Deficiencia de proteína C.

No es muy rara, se considera que uno de cada 300 sujetos le padece aunque la mayoría son asintomáticos. Como se recordara la PC, se activa (PCA) por la trombina cuando esta se une a la trombomodulina e inactiva a los factores Va y VIIIa lo que ocasiona disminución en la generación de trombina y reforzamiento a la actividad fibrinolítica. También se reconocen dos tipos (I y II) y el 50% de los portadores presentan cuadros tromboembólicos antes de los 36 años y hasta el 90% entre los 50 y 60 años. En casos de homocigotos la proteína C es muy baja y ocasiona púrpura neonatal fulminante.

Deficiencia de proteína S.

Esta actúa como un cofactor y estimula la afinidad de la PCA hacia los fosfolípidos con carga negativa formando un lazo PCA-proteína S que a su vez favorece la inactivación de los factores Va y VIIIa. También hay dos deficiencias (I y II), el 2.3% de pacientes con TV la padecen y quizá también afecte un poco más a los chinos. Los pacientes con tromboembolismo por esta causa, al igual que en los casos de deficiencia de proteína C, son jóvenes y el 90% de ellos ya han tenido estos problemas a los 60 años de edad, siendo afectadas las venas superficiales y profundas de las extremidades superior e inferior, las mesentéricas, cerebrales y cava. Al igual que con deficiencia de proteína C, en homocigotos ocasiona púrpura fulminante.

Hiperhomocistinemia.

La elevación de la homocisteína plasmática cursa con tromboembolismo ocasionado por una elevada formación de trombina por estimulación de la actividad de los factores XII y V, inhibición de la trombomodulina y de la activación de la proteína C y aumento del FT.

Elevación de factor VIII

El 25% de pacientes con tromboembolismo tienen elevación del factor VIII que acelera la activación del X hacia Xa. No ha sido posible explicar porque produce este tipo de problemas, quizá eleve la formación de trombina o causa resistencia a la PCA, el caso es que quienes le padecen presentan el primer cuadro antes de los 41 años.

Otras causas.

Existen otras causas hereditarias de trombofilia pero son muy raras y en muchas es difícil explicar como actúan, entre ellas se encuentran homocistinuria homógena, mutaciones de trombomodulina, defectos del plasminógeno, disfibrirogenemia, aumento de los factores IX y XI, deficiencia del factor XII, defectos o deficiencia del cofactor de heparina II, etc.

Trombofilia adquirida.

La frecuencia de TV se incrementa con la edad, de 1 por 100,000 en la infancia a 1 por 100 en la senectud, sin embargo no porque sea una ocurrencia de “los años”, siempre que se presente en una persona mayor de 50, se puede dejar de buscar una causa sujeta a corrección.

Las complicaciones obstructivas de esta naturaleza obedecen a que la presencia de tendencias a formar trombos, a enfermedades que cursan con una tendencia anormal a formar coágulos o aquellas inducidas por agentes farmacológicos.

Al igual que en trauma, los pacientes quirúrgicos tienen una alteración del balance hemostático a favor de la hipercoagulabilidad, incluyendo la estasis sanguínea, disfunción de la pared vascular y alteraciones en el proceso de la coagulación, a ello se suma la inmovilización prolongada con disminución del retorno de la sangre contenida en el sistema de almacenamiento venoso, que a su vez ocasiona que no llegue oxígeno y nutrientes a las células endoteliales que al lesionarse ponen en contacto a la sangre con FT, la colágena, la membrana basal y el fvW lo que atrae plaquetas, estimula la cascada de la coagulación e induce trombosis, igualmente el trauma quirúrgico libera FNT y en condiciones extremas ocasiona CID. Todos los cirujanos tenemos este problema y siempre empleamos alguna(s) medida profiláctica, depende mucho del tipo de cirugía pero aún con trombopprofilaxis óptima las cifras van del 6 al 30% y a medida que se operen pacientes más ancianos, se emplee más sangre o se les mantenga inmovilizados, el riesgo será mayor.

La mujer embarazada y la púérpera tienen un riesgo de TEV cinco veces mayor que la no gestante. Se aceptan unos 85 casos por 100,000 partos, y el riesgo aumenta con la edad del embarazo afectándose más frecuentemente la pierna izquierda, seguramente porque en la hemipelvis izquierda, en la disposición de los vasos ilíacos, la vena está por detrás de la arteria. La causa principal del problema, es la estasis sanguínea ocasionada por el útero grávido, distensión venosa y las lesiones propias del parto, que generan aumento en los factores de la coagulación, disminución de la proteína S e inhibición de la fibrinólisis.

El viajar se ha considerado también un factor de riesgo presentándose más cuadros de TEV desde una hora hasta cuatro semanas después del desplazamiento, siendo más frecuente en sujetos que viajaron más de 5000 kms. Hasta la fecha se consideran a la estasis venosa por inmovilización, la hemoconcentración por deshidratación y la fibrinólisis comprometida con cuadros de activación de la coagulación por la disminución de tensión de O₂ y la presión ambiental, como las principales causas de este problema que tiende a incrementarse.

Desde hace más de 150 años sabemos gracias a las observaciones de Trousseau (1801-1867) de la asociación entre cáncer y TV.

Es más frecuente (11%) en los adenocarcinomas, los tumores cerebrales y las alteraciones mieloproliferativas, manifestándose por algunos cuadros atípicos como la tromboflebitis migratoria, endocarditis trombótica no bacteriana y trombosis portal o de la vena hepática. Quizá se deba como se ha mencionado anteriormente a la activación del FT y a través del factor VIIa a la activación del X que también puede ser activado por alguna glucoproteína de la mucina característica de estos tumores, a la producción de protrombinasa por las células malignas, al depósito de fibrina dentro y alrededor del tumor, así como activación de las células endoteliales, defectos plaquetarios cuantitativos y cualitativos, obstrucción venosa, hiperviscosidad sanguínea o CID. Igualmente se puede deber a extensión tumoral hacia los vasos, compresión extrínseca de los mismos o incluso iatrogénicas como la colocación de catéteres venosos para quimioterapia. En cualquier paciente mayor de 50 años con tromboflebitis migratoria sin causa aparente, debe buscarse exhaustivamente la presencia de malignidad.

Aquellos sujetos en que se encuentran anticuerpos antifosfolípido (AAF) y que cursan con TV y arterial o pérdida fetal se consideran como portadores del síndrome de anticuerpos antifosfolípido. Estos AAF se presentan en infecciones como la sífilis, la mononucleosis infecciosa y el SIDA, así como después de la ingesta de algunos medicamentos, pero en estas circunstancias no tienen importancia.

No se sabe con certeza qué ocasiona la lesión vascular o el óbito fetal, pero se han propuesto alteraciones en la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis, inhibición de la PCA y de la antitrombina III e incremento de la función de FT. Se considera un estado hipercoagulable, tiene seis variantes clínicas y afecta como se ha señalado vasos arteriales y venosos de cualquier órgano (55% TV en las piernas y 50% trombosis arterial en el cerebro), no son raros los émbolos. El óbito fetal puede presentarse de la semana 10 hasta la 34 (o abortos repetidos (más de 3) antes de la novena semana). En la mayoría de los casos se afecta un solo territorio vascular, pero en la variedad llamada catastrófica es multiorgánica.

En algunas vasculitis como la enfermedad de Behcet (1889-1948) y otros cuadros reumáticos se presenta TV de las extremidades inferiores quizás por el daño endotelial. El lupus eritematoso también se asocia a complicaciones trombóticas y a AAF.

El empleo de anticonceptivos orales predispone a TV y embolismo en mujeres jóvenes calculándose de 2 a 3 casos por 10,000 usuarias (en no usuarias es de 0.8 por 10 000), parece ser que es ocasionado por los estrógenos y se considera que se debe al aumento de los factores procoagulantes, disminución de antitrombina III y

de proteína S así como una marcada disminución en la actividad de la PCA. También se han reportado casos de TV en las extremidades inferiores, venas subclavias, cerebrales y yugulares en pacientes recibiendo medicación para tratamiento de la infertilidad.

Otros agentes farmacológicos que incrementan la frecuencia de TV son los quimioterápicos, tamoxifen, raloxifen, etc. La trombocitopenia ocasionada por la heparina no fraccionada frecuentemente se complica con embolismo pulmonar, el peligro persiste a pesar de haberle descontinuado y en algunas ocasiones incluso el cuadro de TV precede a la disminución plaquetaria.

Pruebas de laboratorio para detectar trombofilia congénita o adquirida.

En cualquier paciente menor de 50 años que refiere historia de cuadros recurrentes o espontáneos de TV, o que estos se han presentado en sitios poco comunes como la vasculatura cerebral o mesentérica, debe ser sometido a estudios de laboratorio adecuados para buscar la causa, consistentes en biometría hemática, química sanguínea, TP y TPT antes de iniciar cualquier tratamiento ya que sirven de base y a estos exámenes habrá de aumentarse la ATIII, PC, PS, fV/Leiden, f VIII, f IX y anticuerpos antifosfolípido. Existe controversia en efectuarlos entre los familiares asintomáticos.

REFERENCIAS

1. Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6):1239-1256.
2. Ananthasubramaniam K, Shurafa M, Prasad A. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42(4):247-260.
3. Aniko M, Eniko A, Edina M, Terez S, Eva A. [Severe congenital factor V deficiency: case report]. *Orv Hetil* 2002; 143(2):87-89.
4. Anwar R, Minford A, Gallivan L, Trinh CH, Markham AF. Delayed umbilical bleeding—a presenting feature for factor XIII deficiency: clinical features, genetics, and management. *Pediatrics* 2002; 109(2):E32.
5. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29(6):1164-1168.
6. Basile A, Certo A, Ascenti G, Lamberto S, Cannella A, Garcia MJ. Embryologic and acquired anomalies of the inferior vena cava with recurrent deep vein thrombosis. *Abdom Imaging* 2003; 28(3):400-403.
7. Benhamou AC, Gruel Y, Barsotti J et al. The white clot syndrome or heparin associated thrombocytopenia and thrombosis (WCS or HATT) (26 cases). *Int Angiol* 1985; 4(3):303-310.
8. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000; 84(1):163-79, ix.
9. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1):149-176.
10. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C, and protein S defects. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1):9-36.
11. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1):115-147.
12. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia* 2000; 6 Suppl 1:100-109.
13. Boudreaux MK, Lipscomb DL. Clinical, biochemical, and molecular aspects of Glanzmann's thrombasthenia in humans and dogs. *Vet Pathol* 2001; 38(3):249-260.
14. Brooks MB, Catalfamo JL, Brown HA, Ivanova P, Lovaglio J. A hereditary bleeding disorder of dogs caused by a lack of platelet procoagulant activity. *Blood* 2002; 99(7):2434-2441.
15. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G et al. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(2):124-130.

16. Callea F, de VR, Togni R, Tardanico R, Vanstapel MJ, Desmet VJ. Fibrinogen inclusions in liver cells: a new type of ground-glass hepatocyte. Immune light and electron microscopic characterization. *Histopathology* 1986; 10(1):65-73.
17. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):732-737.
18. Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev* 2000; 21(3):95-104.
19. Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(4):499-505.
20. Dansako H, Ishimaru F, Takai Y et al. Molecular characterization of the ERGIC-53 gene in two Japanese patients with combined factor V-factor VIII deficiency. *Ann Hematol* 2001; 80(5):292-294.
21. De JE, Bieger R, Castel A, Kluin PM. Successful treatment of an acquired haemorrhagic diathesis due to factor X deficiency with chemotherapy. *Eur J Haematol* 2001; 66(5):352-354.
22. Deering SH, Landy HJ, Tchabo N, Kessler C. Hypodysfibrinogenemia during pregnancy, labor, and delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 2):1092-1094.
23. DeSancho MT, Rand JH. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17(3):599-622.
24. Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S241-S250.
25. Drouin A, Favier R, Masse JM et al. Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome. *Blood* 2001; 98(5):1382-1391.
26. Dupuy E, Soria C, Molho P et al. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res* 2001; 102(3):211-219.
27. Emori Y, Sakugawa M, Niiya K et al. Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(6):555-559.
28. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3 Suppl):26S-32S.
29. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3 Suppl):26S-32S.
30. Fasouliotis SJ, Shushan A. Severe menorrhagia due to factor VII deficiency successfully treated by thermal balloon endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(1):116-118.
31. Franchini M, Krampera M, Veneri D. Helicobacter pylori eradication in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2003; 114(5):420-421.
32. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules—Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med* 1996; 335(1):43-45.
33. Gadenstatter M, Lamprecht B, Klingler A, Wetscher GJ, Greil R, Schmid T. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002; 184(6):606-609.

34. George TI, Arber DA. Pathology of the myeloproliferative diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(5):1101-1127.
35. Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruany VL. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145(2):239-247.
36. Haim N, Lanir N, Hoffman R, Haim A, Tsalik M, Brenner B. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venous thromboembolism. *Am J Med* 2001; 110(2):91-96.
37. Halbmayer WM, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. *Thromb Haemost* 1992; 68(3):285-290.
38. Hampers LC M-JM. Emergency department management of musculoskeletal injuries in children with inherited bleeding disorders. *Clin Ped Emerg Med* 2002; 3 (2):138-144.
39. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168(13):1675-1682.
40. Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(5):1175-90, vii.
41. Hartnett S. Heparin-induced thrombocytopenia as the cause of gluteus muscle necrosis: a case study describing the benefits of multidisciplinary physical and psychosocial interventions. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47(5):18-26.
42. Hassouna HI. Blood stasis, thrombosis and fibrinolysis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(2):xvii-xxii.
43. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(11):1387-1390.
44. Hickerson DH, Bode AP. Flow cytometry of platelets for clinical analysis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(2):421-454.
45. Ilveskero S, Siljander P, Lassila R. Procoagulant activity on platelets adhered to collagen or plasma clot. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(4):628-635.
46. Ishak KG. Inherited metabolic diseases of the liver. *Clin Liver Dis* 2002; 6(2):455-79, viii.
47. Jacobs LG, Nusbaum N. Perioperative management and reversal of antithrombotic therapy. *Clin Geriatr Med* 2001; 17(1):189-202, ix.
48. Journeycake JM, Buchanan GR. Coagulation disorders. *Pediatr Rev* 2003; 24(3):83-91.
49. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351(9101):485-489.
50. Kanaji T, Russell S, Ware J. Amelioration of the macrothrombocytopenia associated with the murine Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2002; 100(6):2102-2107.

51. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2):195-209.
52. Kelsey LJ, Fry DM, VanderKolk WE. Thrombosis risk in the trauma patient. Prevention and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(2):417-430.
53. Kinebuchi A, Ohtsuka T, Ishida S et al. Leg ulcer presenting in a patient with congenital afibrinogenaemia. *Eur J Dermatol* 2002; 12(1):70-72.
54. Kumar R, Ghali A, Ekaldious AW, Mahmoud OI, Al-Lumai AS. Post-transfusion purpura: case report. *Ann Hematol* 2001; 80(8):488-491.
55. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 2002; 76(4):319-327.
56. Kwaan HC, Nabhan C. Hereditary and acquired defects in the fibrinolytic system associated with thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1):103-114.
57. Leclerc JR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: lessons learned from clinical trials and future directions. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S332-S340.
58. Leung AK, Chan KW. Evaluating the child with purpura. *Am Fam Physician* 2001; 64(3):419-428.
59. Levi D, Pefkarou A, Fort JA, DeFaria W, Tzakis AG. Liver transplantation for factor VII deficiency. *Transplantation* 2001; 72(11):1836-1837.
60. Levi M, ten CH, van der PT. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S220-S224.
61. Li Z, Zhang G, Le Breton GC, Gao X, Malik AB, Du X. Two waves of platelet secretion induced by thromboxane A2 receptor and a critical role for phosphoinositide 3-kinases. *J Biol Chem* 2003; 278(33):30725-30731.
62. Liu X, Wang S, Wu Z, Sun W, Wan W. [Malignant tumor and hyperfibrinogenemia]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24(1):51-52.
63. Lo SC, Lin DT, Lin SW, Chang JS. Frequency and characterization of platelet-specific antibodies in patients who received multiple platelet transfusions. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(12):902-905.
64. Logan MR, Odemuyiwa SO, Moqbel R. Understanding exocytosis in immune and inflammatory cells: the molecular basis of mediator secretion. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5):923-932.
65. Marucci G, Morandi L, Macchia S et al. Fibrinogen storage disease without hypofibrinogenaemia associated with acute infection. *Histopathology* 2003; 42(1):22-25.
66. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001; 85(5):1277-310, viii.
67. McMahan MJ, James AH. Combined deficiency of factors II, VII, IX, and X (Borgschulte-Grigsby deficiency) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 2):808-809.
68. Mercado DL, Petty BG. Perioperative medication management. *Med Clin North Am* 2003; 87(1):41-57.

69. Moster ML. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol* 2003; 23(1):63-71.
70. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets* 2002; 13(7):387-393.
71. Nash JW, Ross P, Jr., Neil CA et al. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(1):114-122.
72. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124(3 Suppl):33S-39S.
73. ngles-Cano E, Guillin MC. Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(3):573-586.
74. Nimah M, Brillli RJ. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin* 2003; 19(3):441-458.
75. Palumbo JS, Degen JL. Fibrinogen and tumor cell metastasis. *Haemostasis* 2001; 31 Suppl 1:11-15.
76. Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(1):77-88, vi.
77. Pavithran K, Sankar S, Thomas M. Late presentation of congenital factor V deficiency—a case report. *Indian J Med Sci* 2001; 55(5):271-272.
78. Pawlinski R, Fernandes A, Kehrl B et al. Tissue factor deficiency causes cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(24):15333-15338.
79. Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 2002; 118(3):689-700.
80. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24(1):153-170.
81. Pietrzak I, Komarnicki M, Zaremba-Drobnik D. Platelet aggregation and prostaglandin metabolism in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1):S111-S114.
82. Pineo G, Hull RD. Coumarin therapy in thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1):201-16, viii.
83. Pinter T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21(3):453-464.
84. Pohl C, Harbrecht U, Greinacher A et al. Neurologic complications in immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2000; 54(6):1240-1245.
85. Polgar J, Chung SH, Reed GL. Vesicle-associated membrane protein 3 (VAMP-3) and VAMP-8 are present in human platelets and are required for granule secretion. *Blood* 2002; 100(3):1081-1083.
86. Prchal JT. Classification and molecular biology of polycythemias (erythrocytoses) and thrombocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(5):1151-8, vi.
87. Pujol-Moix N, Hernandez A, Escolar G, Espanol I, Martinez-Brotons F, Mateo J. Platelet ultrastructural morphometry for diagnosis of partial delta-storage pool disease in patients with mild platelet dysfunction and/or thrombocytopenia of unknown origin. A study of 24 cases. *Haematologica* 2000; 85(6):619-626.

88. Remijn JA, Wu YP, Ijsseldijk MJ, Zwaginga JJ, Sixma JJ, de Groot PG. Absence of fibrinogen in afibrinogenemia results in large but loosely packed thrombi under flow conditions. *Thromb Haemost* 2001; 85(4):736-742.
89. Rice L. Surreptitious bleeding in surgery: a major challenge in coagulation. *Clin Lab Haematol* 2000; 22 Suppl 1:17-20.
90. Righini M, de MP. [Thrombopenias induced by heparin: diagnostic and therapeutic innovations]. *Rev Med Suisse Romande* 2001; 121(4):313-318.
91. rmas-Loughran B, Kalra R, Carson JL. Evaluation and management of anemia and bleeding disorders in surgical patients. *Med Clin North Am* 2003; 87(1):229-242.
92. Russell JA. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl):S243-S247.
93. Sadowitz PD, Amanullah S, Souid AK. Hematologic emergencies in the pediatric emergency room. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20(1):177-98, vii.
94. Salomon O, Zivelin A, Livnat T et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood* 2003; 101(12):4783-4788.
95. Scurr JH MSB-KSMIMSCSP. Economy-class syndrome. *ACP J Club* 2001; 135 (3)(96).
96. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9267):1485-1489.
97. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(16):1222-1231.
98. Sheth PM, Kahr WH, Haq MA, Veljkovic DK, Rivard GE, Hayward CP. Intracellular activation of the fibrinolytic cascade in the Quebec Platelet Disorder. *Thromb Haemost* 2003; 90(2):293-298.
99. Silver RT. Chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(5):1159-1vii.
100. Spena S, Duga S, Asselta R, Malcovati M, Peyvandi F, Tenchini ML. Congenital afibrinogenemia: first identification of splicing mutations in the fibrinogen Bbeta-chain gene causing activation of cryptic splice sites. *Blood* 2002; 100(13):4478-4484.
101. Strickland JL, Wall JW. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30(2):321-335.
102. Subar M. Clinical evaluation of hypercoagulable states. *Clin Geriatr Med* 2001; 17(1):57-70, vi.
103. Telejko B, Tomasiak M, Stelmach H, Kinalska I. Platelet sodium-proton exchanger and phospholipid-dependent procoagulant activity in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52(1):102-106.
104. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. *Arch Intern Med* 2001; 161(20):2433-2439.

105. Timurkaynak T. Clopidogrel is as effective as ticlopidine for reducing major adverse events following coronary stenting. *Evidence-based Cardiovasc Med* 2002; 6 (3):113.
106. Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(3):527-543.
107. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002; 16(2):97-110.
108. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl):S36-S41.
109. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol* 2001; 87(8A):18C-24C.
110. Verheugt FW, Gersh BJ. Aspirin beyond platelet inhibition. *Am J Cardiol* 2002; 90(1):39-41.
111. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S313-S317.

CAPÍTULO 5

EL MEDIO INTERNO

Claude Bernard (1813-75) en su *Introduction à la médecine expérimentale* acuñó en 1865 el término “milieu intérieur” con lo que sugirió un medio ambiente interno constante de los seres vivos en los cuales “*todos los mecanismos vitales tan variados como son, tienen un solo objeto que es el de preservar sin cambio las constantes vitales*” la idea de Bernard, llevó a que 51 años después de su muerte en 1926 Cannon (1871-1945) acuñara el término homeostasis (Gr. *homoios* = semejante + *stasis* = quedarse quieto) para describir “*un estado relativamente en equilibrio o con tendencia a ello, entre diferentes elementos interdependientes o conglomerados de ellos de un organismo un grupo o una población*”, es decir la lucha constante individual o colectiva por sobrevivir.

Hace poco menos de un siglo, se conocía poco de ese medio interno; la punción venosa se empezó a popularizar hasta casi finales de la gran guerra (1914-1918) y sólo años después gracias a los trabajos de Gamble describiendo las características del espacio extracelular y de Darrow que explicaron los efectos de la hiper e hiponatremia y la hipokalemia sobre los líquidos corporales se empezaron a entender estos procesos fisiológicos, a comprender las alteraciones patológicas y a proponer su tratamiento. Sin embargo no fue sino hasta 1952 en que Randal al hablar del “*balance del agua y los electrolitos en cirugía*” e introducir los términos miliequivalente, anion, catión, etc., que se desarrolla el manejo hidroelectrolítico de los pacientes quirúrgicos.

1. Líquidos y electrolitos.

El finísimo mecanismo homeostático que preserva el medio interno es sin duda una maravilla que debe asombrarnos ya que se trata en realidad de un torrente inagotable de líquido que se desplaza de un compartimiento a otro desde el nacimiento hasta la muerte regulado por finísimos mecanismos; baste con mencionar que el corazón desplaza incesantemente **300 litros** de sangre por hora o que en el mismo tiempo a través del glomérulo se filtran **siete litros** hacia los túbulos renales (los cuales reabsorben **hasta el 99%**), todo ello manteniendo constantes los diferentes espacios en donde se encuentran habitualmente.

a. *Los líquidos corporales.*

Aproximadamente el 60% del peso corporal de los varones es agua y en las mujeres por tener más grasa es de 50% de tal manera que un hombre de 80 kilos contiene debajo de su piel cerca de 48 litros y una mujer del mismo peso “sólo” 40 litros. Lo interesante es que el agua corporal debe entenderse como un líquido “fisiológico” es decir no se trata únicamente de simple agua sino de un “*fluido acuoso que puede contener iones, substancias y células esenciales para las funciones corporales y transporte de solutos y productos del catabolismo*” el cual aunque en un mismo cuerpo, se encuentra en diferentes “compartimentos” delimitados por barreras biológicamente activas y curiosamente como la membrana celular muy selectivas.

b. *Los compartimentos*

El hecho que haya células, vasos, un medio ambiente extracelular y algunas cavidades serosas define su naturaleza y las características del líquido que contienen.

El *intracelular* (EI) incluyendo a las células sanguíneas es el más abundante (**¡las dos terceras partes del total!**) pero a su vez necesariamente es el más constante ya que el mínimo cambio puede resultar en serias alteraciones de funcionamiento que llevan a la muerte. El sujeto promedio (70 kgs) tiene unos **25 litros**.

El *extracelular* (EE) obviamente es el resto y se conforma con el plasma sanguíneo dentro de los vasos y el líquido que se encuentra en las hendiduras o espacios que separan a las células es decir en los *intersticios* que hay entre ellas. El sujeto promedio tiene unos **15 litros**.

Este se complementa con un *tercer espacio* (TE) constituido por, cavidades serosas, aparato urinario, cámaras oculares, meninges, intestino, etc., también conocido como “*transcelular*”, es de unos 500c.c., lo que sumado al anterior hace un total de **15.5 litros**.

Como se desprende de lo anterior, existen dos barreras que delimitan los espacios, del EI la membrana celular y del EE el endotelio capilar. El agua se puede desplazar libremente entre cada uno de ellos obedeciendo a *gradientes de presión* los cuales a su vez se establecen por las presiones hidrostática y osmótica y desde luego cada compartimiento tiene un sistema osmoregulador propio. El volumen y la osmolaridad del “*milieu intérieur*” (líquidos biológicos) se regula por reflejos neuroendócrinos con la participación de una rama neural aferente de los baro y osmoreceptores hacia el hipotálamo y otra eferente de las células neurosecretoras hacia su “blanco” que son las células hidroosmóticas localizadas en los órganos osmoreguladores.

c. *La microcirculación.*

La fuerza propulsora del corazón depende de un miocardio sano y del retorno venoso a la aurícula derecha; la contracción del ventrículo izquierdo eleva la presión sanguínea dentro de la aorta ascendente a 100-130 mm Hg, pero al dividirse y subdividirse las arterias la superficie total se incrementa tremendamente y como

resultado de ello, la presión baja de tal manera que en las arteriolas pequeñas es únicamente de 40 mm Hg.

A partir de aquí, se inicia la *microcirculación* con arteriolas terminales de menos de 50 micras de diámetro con pared endotelial y una sola capa de células de músculo liso, entre las cuales existe una sinergia no solamente estructural sino funcional ya que el endotelio *debe* tener sensores de oxígeno (mecanismo aún no explicado del todo) que por estar en contacto con la sangre hace que durante la hipoxia coordinen la perfusión tisular y el abasto de oxígeno. A continuación se identifican estructuras de músculo liso circular inervado por axones de naturaleza simpática llamadas *esfínteres precapilares* y entre estos y las vénulas, se encuentra la vastísima **red capilar**, vasos pequeños de aproximadamente un milímetro de longitud con una pared de células endoteliales alargadas generalmente sin soporte alguno aunque en ciertas áreas se les encuentra con una muy tenue capa periférica de tejido conectivo, esta falta de pared bien definida explica su característica de membrana semipermeable y además el porque se dilatan o colapsan pasivamente de acuerdo a las presiones intraluminales o periféricas a ellos, en condiciones normales muchos se encuentran colapsados. Ya en el lado venoso, la presión es de 7 mmHg. la cual junto con la succión de la presión negativa intra torácica, facilita el retorno al corazón. Las venas no sólo son conductos sino que al tener una pared muscular muy delgada se pueden dilatar con facilidad y “secuestrar” buena cantidad de sangre la cual a la mínima contracción de los músculos estriados que les rodean (o presión externa por medio de vendajes o trajes presurizados) pueden verter rápidamente un volumen importante hacia las cavidades derechas del corazón. Fisiológicamente, del volumen circulante total el 20% se encuentra en el corazón y las arterias, 75% en las venas y menos del 5% en los capilares.

Se estima que cada 24 horas existe un tránsito de aproximadamente **1000 litros** entre el espacio intravascular y el intersticial a través de las tenues paredes de la red capilar. Todo este mecanismo está regulado por:

1. El balance entre los gradientes hidrostáticos de presión el cual es mayor en el lado arterial y mas bajo en el venoso y aunque variable en diferentes territorios se le considera en promedio de 30 mmHg después de las arteriolas terminales y de 20mm Hg antes de las vénulas, el resultado es “expulsar” fluido *hacia afuera* es decir al espacio intersticial.
2. El ambiente que rodea a los capilares tiene líquido “pobre” (aunque no carente) en proteínas, por ello la presión osmótica dentro de los capilares con cerca de 22mm Hg. ocasionada por la albúmina y otras proteínas favorece la “succión” de líquido pericapilar *hacia adentro* es decir a la luz vascular.
3. La presión de los tejidos sobre esta red depende desde luego de su elasticidad, pero también del flujo linfático y de la velocidad de filtración. Generalmente es de 1 a 3mm Hg. y con la tarea de “empujar” líquido *hacia* el interior capilar.

Con una simple suma y resta es fácil entender que la presión hidrostática del lado arterial tiende a expulsar líquido pero que en el lado venoso la presión osmótica ayuda a que regrese aunque ya no lo hace en su totalidad porque parte ingresa a los linfáticos.

Sin embargo la presión osmótica puede variar y dado que las paredes celular y capilar tienen diferentes permeabilidades el balance entre el líquido extracelular y el intracelular opera a través de iones (Gr. *iōn* = yendo) cargados y el que se relaciona con el espacio intersticial depende de las proteínas.

La membrana celular con sus lípidos no permite el paso fácil de los iones cargados y por ello la concentración de los electrolitos extracelulares es lo que determina su distribución hacia el interior de la célula o fuera de ella.

El sodio (Na) es el principal catión del líquido extracelular (135-145 mmol/l) y *no* tiene acción biológica alguna, sólo es útil para conservar el balance isotónico y por lo tanto mantiene el líquido en el espacio intersticial, también es abundante en el hueso del cual hasta el 50% es intercambiable lo que evidentemente constituye una buena reserva.

El potasio (K) es el principal catión intracelular y el 95% del total corporal está dentro de las células por lo que influye muy poco en el equilibrio osmótico dada su mínima presencia en los líquidos extracelulares (3.5-4.5 mmol/l). En condiciones normales la pérdida urinaria de K^+ es semejante a la de Na^+ pero dado que la reserva extracelular es mucho menor el balance es más difícil, porque no existe ningún mecanismo para conservarlo y su pérdida es continua aún existiendo escape por otro sitio, la hipokalemia es muy frecuente y desde luego peligrosa.

El magnesio es escaso en el líquido extracelular (1.7-2mmol/l) e influye poco en la osmolaridad sin embargo es muy importante para mantener la excitabilidad nerviosa y la contractilidad muscular.

El calcio (Ca^{++}) extracelular también es escaso y al igual que el K^+ y el Mg^+ juega poco papel en la osmolaridad extracelular sin embargo su participación es vital en la conducción nerviosa y contractilidad del miocardio. Dado que es extraordinariamente abundante en los huesos, su reserva es tal que excepcionalmente se ven hipocalcemia por desequilibrio electrolítico.

Como se desprende de lo anterior sin duda el mecanismo es muy delicado y tiene la función vital de *mantener el volumen sanguíneo circulante* que es la razón de ser de la homeostasis de los líquidos corporales. Tan es así que en circunstancias en las cuales hay serias alteraciones fisiológicas, la respuesta intenta a toda costa conservar dicho volumen aún agravándose el desequilibrio hidroelectrolítico y las alteraciones del pH. El endotelio vascular juega un papel muy importante produciendo algunos factores como endotelina y prostaglandinas entre otros (!de tiempo en tiempo aparece uno nuevo!).

d. Líquidos y riñón

A través de los glomérulos renales, se filtran cada 24 horas cerca de **170 litros** debido a los gradientes de las presiones hidrostática y osmótica, o sea unos 120 ml/min. de líquido sin proteínas aunque por lo demás semejante al plasma. Sin embargo si en condiciones normales únicamente se orinan entre 500 cc y 2500 cc,

evidentemente el resto se tiene que asorber en el sistema tubular, del cual el segmento más activo es el llamado *túbulo contorneado proximal* ya que ahí se capta el 85% del filtrado, lo curioso es que se trata de una absorción isosmótica es decir con todo y sodio y los demás electrolitos en las mismas proporciones. El 15% restante de agua se absorbe de manera independiente a los electrolitos más allá del asa de Henle (1809-1885) pero cuyo mecanismo es mediado principalmente por la reabsorción selectiva de Na^+ **sin** agua en la porción gruesa ascendente de dicha asa con lo que eleva la osmolaridad medular del riñón hasta 1200mmol/l que determina la absorción de agua por los tubos colectores. La absorción de agua en el *túbulo contorneado distal* está regulada por la acción de la aldosterona la que absorbe Na^+ y toda el agua que arrastre consigo, favoreciendo la excreción de K^+ e iones de hidrógeno; es tan eficiente que incluso puede eliminar la presencia de Na^+ en la misma orina.

Sobre el *tubo colector* actúa la hormona antidiurética a la que sólo le importa el agua lo que hace que disminuya el volumen sin alterarse la composición electrolítica lo que resulta lógicamente en el incremento de la osmolaridad urinaria.

e. Mecanismos de protección del balance hídrico.

Disminución.

Las condiciones hemodinámicas sistémicas pueden variar y tienen como función la de preservar el volumen sanguíneo circulante, complementándose con los cambios en el sodio extracelular y por ende en el balance hídrico. Son dos mecanismos *indispensables* para mantener pletórico al árbol arterial y se disparan en respuesta a cualquier situación que le comprometa como la pérdida del mismo hacia el exterior, la imposibilidad de redistribuirlo del espacio intersticial al intravascular, o de impedimento de llenado del lado arterial por compromiso en el retorno venoso.

La respuesta hemodinámica está mediada por hormona antidiurética (HAD), catecolaminas, angiotensina II y los factores derivados del endotelio vascular (endotelina-1, tromboxano A2 y prostaglandina H2). Se presenta de inmediato y está caracterizada por aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial así como venoconstricción periférica.

La respuesta tendiente a mantener el balance hídrico es más lenta, tarda en ocasiones hasta algunas horas en estar en franca operación, se caracteriza por sed, retención de sodio urinario (y agua), y está mediana por catecolaminas, aldosterona y HAD.

Catecolaminas

Cualquier disminución crítica del volumen extracelular se detecta por los baroreceptores extrarenales localizados en la aurícula derecha y las venas intratorácicas, aumentando la actividad de los nervios simpáticos y la actividad de las catecolaminas lo que resulta de inmediato en aumento de las resistencias arteriolas reduciendo con ello la presión intracapilar lo que favorece mayor ingreso de líquido al sistema circulatorio, el efecto de esta vasoconstricción sobre el riñón resulta en hipoperfusión y en consecuencia disminución de la filtración

y al mismo tiempo por estimulación simpática de un incremento importante en la absorción tubular proximal de sodio.

Hormona antidiurética.

Cuando hay una disminución mayor al 10% del volumen circulante la neurohipófisis libera HAD la cual como ya se mencionó absorbe agua renal y como efecto adyuvante su actividad vasoconstrictora (por lo que también se ha llamado *vasopresina arginínica*) disminuye la perfusión renal.

Angiotensina II

El aparato yuxtaglomerular del riñón actúa como un *baroreceptor intrarenal* que ante la actividad de nervios simpáticos, la baja presión en la arteria aferente (vasoconstricción sistémica) y la disminución del sodio en el tubo colector, dispara la liberación de renina sustancia precursora de la angiotensina II vasopresor más potente que la norepinefrina que ocasiona sed y sobre todo es el principal estímulo para la formación de aldosterona y en consecuencia el factor clave para la conservación renal de Na⁺ y evidentemente de agua. El siguiente derivado, la angiotensina III influye menos en la producción de aldosterona aunque también ocasiona vasoconstricción y sed.

Participación renal autónoma.

Los riñones pueden responder a cambios modestos del volumen extracelular aumentando la velocidad de reabsorción tubular de Na⁺ sin recurrir a alteraciones en la velocidad de filtración o poner en juego mecanismos osmoreguladores ya que en presencia de normovolemia, la velocidad de absorción proximal de sodio persiste sin variación aún cuando haya cambios en la velocidad de filtración constituyendo lo que se conoce con el nombre de *balance glomerulotubular* que está relacionado principalmente a cambios en el volumen extracelular disminuyendo en casos de expansión volumétrica y aumentando la absorción de sodio en el túbulo contorneado proximal cuando el llenado vascular se encuentra comprometido, todo ello apoyado probablemente en los efectos ocasionados por los cambios en la presión oncótica que se originan por la respuesta hemodinámica dado que la participación de la angiotensina II a bajas concentraciones ocasiona vasoconstricción de la **arteria eferente** lo que resulta al aumentar la filtración glomerular en incremento de la presión oncótica alrededor del túbulo proximal favoreciendo mayor fuga de Na⁺ hacia ese espacio.

Aumento.

En condiciones opuestas, es decir cuando hay un incremento del volumen extracelular, se trata de disminuirlo recurriendo a los mismos mecanismos sólo que en esta condición de manera contraria es decir *perdiendo* Na⁺. Esto está regulado por la hormona natriurética y por ciertas prostaglandinas.

Hormona natriurética.

Se produce en el SNC, también es conocida como atriopeptina porque es muy abundante en unos gránulos localizados en las aurículas de donde se libera

cuando estas se distienden, es un péptido que suprime la liberación de HAD y la sed regulada por angiotensina II y al detener la secreción de aldosterona disminuye la conservación renal de Na⁺, también actuando probablemente de manera directa sobre el túbulo colector para impedir la captación del catión. Así mismo tiene un efecto vasodilatador importante con lo que aumenta evidentemente el flujo renal lo que ocasiona natriuresis.

Prostaglandinas.

Sobre todos las E son antagonistas de la HAD y al producir vasodilatación inhiben de la absorción tubular de Na⁺.

f. Conclusiones

- a. Se trata de un mecanismo maravilloso.
- b. Todo está diseñado para conservar el volumen circulante.
- c. Las acciones de HAD, catecolaminas y angiotensina II (y por ende aldosterona) se superponen y complementan.
- d. La respuesta se adecua a la magnitud de la pérdida, cuando es poco importante, se presenta vasoconstricción periférica, y conservación renal de Na⁺ pero no se alteran el flujo renal, la velocidad de filtración ni la osmoregulación.
- e. Cuando la disminución del volumen es mayor, se libera HAD, angiotensina II mediadora de sed, y llega mucho menos Na⁺ al asa de Henle. De persistir, la liberación de mayores cantidades de catecolaminas y angiotensina II ocasiona disminución del flujo renal que no puede ser compensada por los mecanismos autorreguladores lo que resulta en uremia prerenal.

2. Alteraciones de volumen.

El término “*balance de volumen*” designa el equilibrio entre los ingresos y egresos de líquido de los individuos; cuando predominan los primeros se establece un balance positivo y cuando lo hacen los segundos se genera un balance negativo. Mantener el equilibrio es un elemento muy importante del manejo de los pacientes quirúrgicos. Igualmente puede acumularse líquido anormalmente en algún espacio corporal sin que exista aumento real de volumen, a eso se le denomina redistribución.

Existen entonces tres posibilidades: Ganancias, pérdidas y redistribución.

a. Ganancias

La ingesta de agua en sujetos sanos ocasiona algunas respuestas interesantes como es el cambio bifásico en el volumen plasmático, caracterizado por hemoconcentración isosmótica inicial quizá originada por *aceleración simpática*, seguida de hemodilución y discreta elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

En individuos con falla autonómica quienes cursan con hipotensión ortostática se presenta un efecto vasopresor importante que ha sido aprovechado terapéuticamente en estos pacientes y ha llevado a explorar su empleo en individuos cuadripléjicos

con lesiones altas de columna cervical en los cuales se ha encontrado después de la ingesta de agua aumento en las resistencias periféricas y en consecuencia aumento de la TA, circunstancia interesante porque en ellos hay interrupción entre el tallo cerebral y las neuronas simpáticas espinales lo que sugiere que beber agua activa neuronas simpáticas postganglionares ya sea directamente o a través de un mecanismo de reflejos espinales.

Otra causa de incremento en los espacios intra y extracelulares y niveles bajos de K⁺ y urea plasmáticos son conductas que lleven a la ingesta aberrante de abundantes cantidades de agua, la transfusión en exceso de soluciones glucosadas al 5% y la secreción inadecuada o ectópica de HAD.

Otros tres mecanismos son:

1. Desequilibrio de las fuerzas de Starling.
2. Alteraciones hormonales.
3. Retención de sodio por el riñón.

1. Desequilibrio de las fuerzas de Starling.

Edema periférico

Es posible que se acumulen muchos litros de líquido en el espacio intersticial y se observe como único dato clínico el aumento del peso corporal, ya que puede existir un exceso de agua hasta del 10% y aún así no manifestarse como edema. El líquido que pasa a los tejidos proviene del plasma sanguíneo, pero este sólo es de tres litros lo que quiere decir que al mismo tiempo que escapa hacia el intersticio, opera un mecanismo que retiene sodio (y agua) por vía renal para mantener la estabilidad hemodinámica y al mismo tiempo el volumen circulante y la osmolaridad.

La cantidad de agua total depende a su vez de la cantidad de Na⁺ corporal, pueden estar aumentados considerablemente y aún así existir disminución del volumen circulante. Esto depende como ya se mencionó anteriormente de las presiones arteriolar y oncótica entre la red capilar y el compartimiento intersticial, es decir las fuerzas descritas por Starling (1866-1927) en 1892 que explican porque a incremento de la presión hidrostática y disminución de la oncótica dentro del capilar, mayor reducción del volumen circulante con la aparición de edema (Gr. **Oidema**= hinchazón) y retención de Na⁺ por el riñón. La presión oncótica intersticial depende de mucopolisacáridos, albúmina, la velocidad de movilización linfática y desde luego la permeabilidad de la pared capilar que se encuentra mediada por citoquinas, prostaglandinas y óxido nítrico.

De lo anterior se desprende que el edema puede ocasionarse por incremento en la presión venosa como en la insuficiencia cardíaca derecha, elevación de las presiones venosas pulmonar o sistémica como en la insuficiencia cardíaca izquierda y obstrucción de la cava o la porta, o por reducción de la presión oncótica plasmática como en la hipoalbuminemia; desde luego puede haber combinaciones de ellas. La alteración de estas fuerzas, también es capaz de ocasionar acúmulo de líquido en las cavidades serosas con la manifestación de derrame pleural o ascitis secuestrando así en un “tercer espacio” volúmenes considerables.

2. Alteraciones hormonales.

La producción exagerada de mineralocorticoides características del aldosteronismo primario se caracteriza por la **retención** de Na⁺ con expansión del volumen extracelular e hipertensión arterial.

La secreción exagerada de HAD retiene agua únicamente ocasionando aumento de los volúmenes intra y extracelular, **con** hiponatremia y sin hipertensión.

En ambas situaciones no existe edema.

3. Retención de sodio por el riñón.

Se puede retener Na⁺ y agua por el riñón por ejemplo durante la glomerulonefritis aguda, sin que sea fácil explicar el mecanismo, esto cursa con hipertensión arterial sin reducción de la velocidad de filtración.

b. Pérdidas

La pérdida real de agua debe entenderse como la disminución del volumen total, cursando con sed, confusión e hipotermia. La pérdida puede ser por vía renal o extrarenal.

Vía renal

Estas a su vez se originan por la falta de alguna hormona, por daño tubular, por medicamentos o por exceso de filtración glomerular de solutos ya sea en enfermedades sistémicas o administración de ciertas medidas terapéuticas.

a. Insuficiencia hormonal

En la *diabetes insípida* la ausencia de HAD ya sea de la neurohipófisis (argininica) o nefrogénica, puede ocasionar un cuadro muy grave de encefalopatía hipertónica si no se repone líquido, como se recordará la HAD favorece la absorción libre de agua, y su déficit en consecuencia ocasiona pérdidas urinarias de hasta 18 litros de ella, (sin Na⁺).

La insuficiente producción de aldosterona ya sea ocasionada por la llamada enfermedad de Addison (1793-1860) o por el hipoaldosteronismo ocasionado por falta de renina, cursa con la pérdida renal de Na⁺ hiperkalemia y acidosis metabólica.

b. Alteraciones renales intrínsecas

Se conocen varias y todas se caracterizan por alteraciones muy específicas a lo largo del sistema tubular que en general ocasionan déficit de sal y falla en la absorción de agua. En caso de que cursen con retención o pérdida de K⁺, podrán presentarse o acidosis metabólica hiperkalémica o alcalosis metabólica hipokalémica respectivamente.

De interés para el cirujano son los defectos en la absorción de sal y agua por los túbulos renales durante la *poliuria postobstructiva* consecutiva al drenaje en retenciones urinarias crónicas o la que caracteriza la fase inicial de recuperación de la necrosis tubular aguda.

c. Filtración de solutos

En cuadros hiperosmolares de diferente origen (alimentación parenteral, cetoacidosis, como hiperosmolar diabético, administración de manitol o glicerol, hiperuricemia del quemado, etc.) la filtración a través de la membrana glomerular de gran cantidad de solutos no electrolíticos incrementa tanto la presión osmótica intratubular que rebasa la capacidad de reabsorción de sal pero sobre todo del agua tubular lo que ocasiona disminución de volumen con hipernatremia.

Pérdidas extrarenales.

Además del riñón, se puede perder agua por hemorragia, vómito, diarrea, sudoración excesiva y exudación consecutiva a la pérdida de la cubierta cutánea como sucede en quemaduras o esfacelos extensos.

La pérdida de volumen será más o menos grave en la medida que esta ocurra abrupta y abundantemente o que sea paulatina. En la primera situación, la disminución del volumen circulante es tan rápida que se presenta colapso circulatorio sin que de tiempo a que opere algún mecanismo de protección de los ya anteriormente mencionados. En la segunda las medidas compensatorias tienen tiempo de actuar y la gravedad puede ser menor.

Igualmente las características del fluido perdido y el espacio en que se encuentra impactan en la gravedad. Así la pérdida de sangre no sólo altera el volumen circulante, la anemia resultante es en si misma un factor deletéreo; la disminución únicamente de agua del espacio extracelular y particularmente del “transcelular” (diarrea, vómito) o pérdida a través del sudor, aunque serias en caso de ser abundantes, tardan un poco más en convertirse en amenaza a la vida y el tratamiento es mucho más “sencillo”.

c. Redistribución.

Esta alteración del agua corporal es muy interesante, porque en ella no *disminuye* el agua total normal es más puede estar aumentada, lo que sucede es que existe tal deficiencia del llenado arterial que la manifestación clínica resulta de la contracción grave del volumen circulante (oliguria, reducción de Na⁺ urinario, uremia, y sobre todo taquicardia e hipotensión) por el escape hacia otros compartimentos.

Existen tres causas que aunque de manera diferente ocasionan lo mismo.

La **insuficiencia de la bomba cardiaca** ya sea por daño del miocardio (infarto) o por compresión extrínseca (taponamiento), en ambas situaciones es imposible que el corazón bombee la sangre de las venas al sistema arterial.

El **secuestro de grandes volúmenes en el sistema venoso** con abatimiento de las resistencias periféricas al administrar vasodilatadores periféricos o apertura de puentes arterio-venosos (Eng. *shunts* cortocircuitos) como resulta de la sepsis, hipertensión portal, etc., determina disminución del retorno a la aurícula derecha.

Causas que aún tienen muchos fenómenos inexplicables es el escape hacia el exterior capilar por **aumento de su permeabilidad**, por baja considerable de las **proteínas plasmáticas** o la en aquella **multifactorial** resultante de pancreatitis aguda, destrucción de la masa muscular, trauma severo o trombosis mesentérica.

Consecuencias de las alteraciones electrolíticas.

Anteriormente se mencionaron Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺, a continuación se profundiza especialmente en las alteraciones de los dos primeros.

a. Sodio

El sodio es determinante de la osmolaridad de los líquidos corporales, no tiene otra acción biológica, las cifras normales son de 135 a 145 mmol/l. Cuando se encuentra en exceso se produce una *alteración hipertónica* llamada hipernatremia y cuando hay déficit una *alteración hipotónica* llamada hiponatremia.

a. Hipernatremia.

Se le define como la concentración sérica de Na⁺ por arriba de 145mmol.

Siempre que esta existe hay un estado hipertónico, aunque **no todos** ellos se deben al Na⁺ ya que glucosa, urea y manitol pueden ocasionarle de inicio, sumándose después el sodio, esta situación cursa siempre, aunque en ocasiones sea transitoriamente con deshidratación celular.

El exceso de Na⁺ puede ocasionarse por alteraciones en la sed, por diuresis excesiva (osmótica y por daño renal), por pérdida exagerada de agua por vía renal y otros emuntorios o por la concurrencia de varias de las anteriores. En todas, el problema estriba en el ingreso insuficiente de agua para compensar las pérdidas renales y extrarenales.

En el paciente quirúrgico, una causa frecuente es el “ayuno hasta nueva orden” sin una adecuada reposición de líquidos por vía endovenosa, en pacientes ancianos desorientados o en comatosos, afásicos, intubados, infantes, etc., es decir aquellos que no pueden expresar su sed. También en algunos con aldosteronismo primario o gran producción de glucocorticoides como en la enfermedad de Cushing (1869-1939) o con inadecuado empleo de cortisona.

De interés quirúrgico, son ciertos estados que cursan con catabolismo muy elevado como en las quemaduras extensas o en pacientes a los que se administra con fines nutricionales cargas excesivas de proteínas o de sus derivados por sonda nasogástrica ya que el incremento en la urea plasmática es marcado y puede generar diuresis osmótica, hipernatremia y desde luego hiperosmolaridad.

Anteriormente se han mencionado los osmoreceptores y se señaló su importante papel en mantener el volumen circulante. La *hipernatremia esencial* posiblemente se origine por alteraciones en ellos.

En la diuresis osmótica por glucosa (diabetes) o por la administración terapéutica de manitol se “jala” agua por la hiperosmolaridad ocasionada por los solutos y esto ocasiona hiponatremia, pero si la diuresis es cuantiosa entonces el exceso de sodio se suma como agravante de la hiperosmolaridad.

Ya se explicó el porque las insuficiencias de HAD ocasionan pérdidas tremendas de agua lo que conduce a la hipernatremia.

La sudoración profusa del ejercicio o el caminar a través del desierto sin reposición adecuada puede ocasionar pérdidas importantes de agua, hipernatremia y colapso, igualmente sucede en casos de diarrea profusa.

El “encogimiento” cerebral ocasionado por la hipertoncicidad puede ocasionar ruptura vascular, hemorragia sub aracnoidea, daño neurológico permanente e incluso muerte. A las pocas horas del problema, se inicia la denominada “adaptación rápida” tendiente a restituir el volumen cerebral a través de la entrada a la célula nerviosa de electrolitos, sin embargo la restitución del volumen normal tarda días en alcanzarse lo que se logra por la llamada “adaptación lenta” que resulta de la acumulación de *osmolitos* orgánicos como el mio-inositol. Recordar esto es muy importante porque tanto los electrolitos de la “rápida” como los osmolitos de la “lenta” al acumularse generan un estado de hipertoncicidad intracerebral la cual en caso de tratarse la hipernatremia apresuradamente ocasiona absorción de agua que resulta en edema cerebral y este produce convulsiones, coma e incluso muerte.

En resumen, la ingesta de agua es indispensable *¡cuidado de no asegurar en el manejo del paciente quirúrgico la adecuada reposición, aunque el enfermo diga que no tiene sed y . . . de no recordar los peligros de la rehidratación rápida!*

b. Hiponatremia.

Se define como la concentración sérica de Na⁺ por debajo de 136 mmol es el problema electrolítico más común en la practica médica y a diferencia de la hipernatremia en la cual siempre se asocia hiperosmolaridad, en esta la tonicidad que como ya se mencionó depende de los solutos séricos que **no** se mueven libremente a través de la membrana celular como el azúcar o el propio Na⁺, puede estar baja (hipotónica) normal o elevada (hipertónica).

En la hiponatremia hipotónica, se encuentra un **exceso** de agua en relación al sodio, el cual a su vez puede estar disminuido, normal o aumentado y la retención de agua usualmente se debe a déficit en la excreción de agua, aunque en pocas circunstancias lo es por ingesta de líquido. En la hiponatremia *crónica* no hay diferencia entre el ingreso y los egresos.

En consecuencia la hiponatremia hipotónica resulta de una gran ingesta de agua, de la incapacidad renal para *diluir* la orina o combinación de ambos.

Sin embargo aún sin gran aporte acuoso basta con la presencia de otros solutos que **si** puedan pasar a través de la membrana celular como urea o etanol para que exista hiperosmolaridad e hiponatremia dilucional.

En la mayoría de los casos en los que el riñón no puede excretar normalmente el agua, a excepción de la insuficiencia renal, interviene la HAD (vasopresina arginínica), y la pérdida de K⁺ concomitante contribuye a la hiponatremia ya que la concentración de Na⁺ depende de la proporción de Na⁺ y K⁺ en relación al agua corporal total.

La polidipsia primaria ocasiona hiponatremia porque la ingesta rebasa la capacidad excretora y en estos pacientes psiquiátricos no se suprimen las concentraciones de HAD lo que impide que la orina se diluya totalmente exacerbándose la retención de agua.

La absorción de soluciones sin Na⁺ que se emplean para irrigación como es el caso de la cistoclisia durante las prostatectomías transuretrales ocasiona hiponatremia la cual de acuerdo a sus características puede ser hipotónica (con glicina o sorbitol) o isotónicas (con manitol), sin embargo aún no es posible explicar con claridad

porque pasa esto, ya que puede obedecer a retención de los líquidos, a productos metabólicos de los mismos o simplemente a la baja concentración de Na^+ .

En resumen, las causas “quirúrgicas” más comunes de hiponatremia son, el empleo de tiazidas, cualquier situación en la que se altera la secreción de HAD como en el postoperatorio (dolor), resección transuretral, etc. Otra como la polidipsia primaria (“psiquiátrica”) no es tan rara, y en los menores son causas frecuentes, la diarrea, ingesta de formulas nutricionales diluidas, o de grandes cantidades de agua y la aplicación de enemas acuosos de manera indiscriminada.

A la hipotonicidad el cerebro responde de inmediato ya que el agua ocasiona edema y disminución de su osmolaridad. En unas cuantas horas empieza a perder electrolitos intracelulares para lograr la disminución del volumen en una *adaptación rápida*, seguida durante varios días de la llamada *adaptación lenta* al salir de las neuronas osmolitos orgánicos como glutamato, mio-inositol, N-acetilaspártato, aspártato, creatinina, taurina, ácido gama-aminobutírico y fosfoetanolamina. Estos mecanismos ayudan a que el cerebro recupere su volumen aunque siga siendo hiposmolar, situación que sólo se corrige cuando se trate adecuadamente la baja de Na^+ que dicho sea de paso se debe hacerse cuidadosamente sopesando para cada paciente las diversas opciones terapéuticas ya que siempre existe el peligro latente de la desmielinización osmótica.

b. Potasio

El 95% potasio (K^+) es intracelular por lo que cualquier alteración representa cambios dentro de ese espacio, en el líquido extracelular se le encuentra en pocas cantidades (3.5-4.5 mmol/l). Fisiológicamente se elimina por vía renal la misma cantidad que de Na^+ y **no** existe algún mecanismo tendiente a conservarlo de tal manera que se sigue perdiendo a pesar de cesar la ingesta y en consecuencia siempre existirá el peligro latente de la hipopotasemia (hipokalemia)

Es indispensable entender que el espacio intracelular (predominantemente el de los miocitos) actúa como un *reservorio* de este catión por lo que **debe** existir un transporte activo a través de la membrana celular mediado por la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ la cual a su vez se estimula por la insulina que se libera al ser detectado el K^+ en la vena porta después de ser ingerido. Otro mecanismo secundario que tiene la misma finalidad es la estimulación beta2-adrenérgica aunque se desconoce la manera exacta como se regula. Al elevarse el K^+ plasmático, se estimula la secreción de aldosterona (regulada por angiotensina II) lo que favorece la excreción casi inmediata al túbulo colector a través de la cual se pierde hasta el 90% con intervención del Na^+ , el 10% restante se expulsa por las heces. De esto se desprende por que se presenta hiperpotasemia cuando falla la excreción renal.

Es conveniente reiterar que la hiperkalemia se previene por dos mecanismos, en el primero la respuesta al aumento del K^+ en el espacio extracelular estimula la producción de insulina que favorece la **entrada** a las células por medio de la ATPasa Na^+/K^+ ; el segundo es la secreción aldosterona que favorece su expulsión a través del túbulo colector (aunque también podría favorecer el desplazamiento hacia el interior de la célula).

También existe un transporte pasivo del catión a través de la membrana celular, en el cual intervienen el pH del espacio extracelular y la osmolaridad. En la acidosis sistémica metabólica o respiratoria se presenta expulsión celular y en la alcalosis sistémica ingreso. Por otro lado la hiperosmolaridad ocasiona “encogimiento celular” y aumento en la concentración intracelular de K^+ lo que fuerza la salida pasiva que incluso puede ocasionar hiperkalemia en ausencia de insulina.

a. Hipokalemia (hipopotasemia).

Así se denomina cuando el K^+ sérico está por debajo de 3.6 mmol/l y esta cifra refleja una alteración en el mecanismo regulador en el cual las pérdidas por vía renal y extrarenal son mayores que el ingreso. Cuando esto se prolonga se produce la hipokalemia crónica en la cual la baja por ejemplo a 2 mmol/l refleja un gran déficit del K^+ corporal total ya que la reducción de 1 mmol/l plasmático significa la disminución de hasta 300mmol/l del total.

Está claro que la falta de aporte y la pérdida exagerada ocasionan el problema y habrá que tener siempre presente la posibilidad de que ocurra en pacientes graves en los cuales el aporte es fundamental ya que se está perdiendo continuamente.

La disminución puede ocurrir porque directamente se pierda el catión como sucede en alguna patología intestinal (ver más adelante) o porque indirectamente como en la mayoría de los casos renales se estimula la excreción en el túbulo distal por la presencia de Na^+

Ejemplos de pérdidas exageradas a través del tubo digestivo son las diarreas llamadas “secretantes” como la que se presenta en tumores insulares no beta del páncreas productores de un péptido intestinal vaso activo, el abuso de laxantes o la presencia de adenomas vellosos colónicos. La patología digestiva puede potencializar la pérdida renal como consecuencia de la hipocloremia que acompaña al vómito (estenosis pilórica) o el drenaje gástrico ya que la baja de este anión ocasiona alcalosis metabólica estado en el cual hay pérdida renal de K^+ aún cuando exista ya hipokalemia debido a que hay compromiso de la reabsorción del Na^+ unido al Cl^- y en consecuencia más Na^+ en el tubo colector que resulta como ya se mencionó en estímulo a la secreción de K^+ que puede ser extraordinariamente abundante y en consecuencia muy grave.

Las pérdidas renales tienen que ver con los mecanismos que determinan la permanente descarga renal. La causa más común es el uso de diuréticos de asa que bloquean la reabsorción del Na^+ unido al Cl^- —(mismo mecanismo que en la alcalosis metabólica) resultando en mayor excreción tubular distal, efecto que se agrava porque también aumentan la descarga de magnesio cuyo déficit incrementa la hipokalemia como sucede con el empleo de aminoglicósidos o de anfotericina B que inhibe la secreción de H^+ en el túbulo colector lo que resulta en mayor estímulo para la secreción de K^+ .

El exceso de mineralocorticoides acelera la pérdida a través del túbulo distal, en consecuencia se presentará en todos aquellos estados patológicos en donde esto ocurre, tal es el caso de el aldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y la ingesta de orozuz que contiene ácido glicirricico con propiedades semejantes a la

aldosterona. Cosa semejante ocurre en el síndrome de Bartter. La penicilina y sus derivados aumentan el Na^+ distal y como ya se mencionó los aminoglicósidos lo hacen de manera indirecta incrementando la pérdida de magnesio.

A pesar de existir cifras de K^+ corporales normales, puede haber hipokalemia porque el catión extracelular se traslada hacia el interior celular, esto lo producen varios agonistas beta adrenérgicos como los broncodilatadores y descongestionantes, si como la teofilina y la cafeína. Los beta2 adrenérgicos endógenos ocasionan lo mismo en el delirium tremens y quizá en el hipertiroidismo, la alteración en los canales de calcio de la membrana celular es la responsable de la parálisis familiar hipokalémica.

El mayor efecto de la baja de K^+ sérico se da en la actividad muscular. El miocardio se debilita y lleva a extrasístoles y dilatación, se pueden presentar arritmias muy graves particularmente en quienes han tenido un infarto previo. El músculo liso se vuelve hipotónico lo que explica el íleo paralítico y el estriado presenta rabiomiolisis que ocasiona mioglobinuria, ocurrencia no infrecuente en quienes hacen mucho ejercicio. Los músculos inspiratorios pueden llegar a la parálisis arrefléxica que es mortal de no tratarse adecuadamente. El trazo electrocardiográfico se caracteriza por inversión de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QT.

Una nota de advertencia, no todos los niveles séricos bajos de K^+ reflejan hipokalemia, en algunos pacientes con leucemia con abundantes leucocitos puede presentarse “falsa” hipokalemia porque las células blancas “se beben” al K^+ en el tubo de ensaye. (Aunque sucede más frecuentemente lo contrario, ver más adelante)

b. Hiperkalemia (hiperpotasemia)

Es conveniente volver a recordar que cuando se habla de determinaciones de K^+ , nos referimos a la cantidad en el plasma, no a la corporal total.

Hiperkalemia es pues el aumento del K^+ sérico por arriba de 5 mmol/l y es menos frecuente que la hipokalemia; cuando es mayor de 6.5mmol/l puede ser mortal. Las cifras elevadas reflejan alteración en la hemostasia del catión, predominantemente por falla en la excreción por vía renal (80%) o extrarenal de lo que ingresa, por dificultad en su traslado hacia el **interior** de la célula o por el paso del intracelular al plasma.

Falla de excreción renal

En la insuficiencia renal crónica siempre existe hiperkalemia crónica moderada (4.8-5.3 mmol/l) pero en aquellos en los que se asocia a baja de renina o de aldosterona puede llegar a ser grave (<6.0 mmol/l). Habitualmente el problema se presenta cuando la filtración glomerular disminuye a menos de 15mL/min., pero se puede agravar a pesar de que la filtración sea adecuada por la administración equivocada de suplementos de K^+ o por acidosis. Otras patologías dan origen a ello si existe problema en la excreción a través de los tubos colectores, como es el caso en la enfermedad de Addison.

Se debe tener en mente este problema durante al administración de medicamentos que *inhiben* la síntesis de aldosterona como la heparina o el

trimetoprim, el hipoaldosteronismo hiporeninémico o cuando se emplean diuréticos conservadores del catión como, triamtireno, amiloride y espironolactona. Pueden igualmente ocasionarla los antiinflamatorios no esteroideos que al inhibir la síntesis de prostaglandinas suprimen la secreción de renina y aldosterona así como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Nunca debe olvidarse que en los casos mencionados en los que el problema de base sea la falla de excreción renal de K^+ , la hiperkalemia si bien moderada se agravará en todas aquellas circunstancias en las cuales haya disminución del espacio extracelular que conlleva la reducción del Na^+ en el túbulo colector o en acidosis la cual promueve la expulsión celular.

Compromiso del ingreso al espacio intracelular

La **insulina** es la *llave maestra* de la homeostasis transcelular del K^+ . La baja de insulina aumenta el K^+ plasmático aún en personas sanas. En la diabetes mellitas se ve comprometido el desplazamiento *hacia* la célula, pero al mismo tiempo la diuresis osmótica hiperglicémica produce baja, por lo que no es raro encontrar en diabéticos niveles bajos o normales, sin embargo en aquellos sin control de este problema metabólico con daño renal pueden llegar a cursar con hiperkalemia grave porque no pueden excretar el K^+ que se escapa de las células resultante de la hipertonicidad del medio extracelular por lo que en realidad en la hiperkalemia del diabético complican el problema el hipoaldosteronismo hiporeninémico y la transferencia fuera de las células. Es recomendable recordar que los beta bloqueadores la digoxina y la succinilcolina ocasionan hiperkalemia por bloqueo del paso hacia la célula, siendo medicamentos de uso común en el ambiente quirúrgico, el cirujano les debe tener en mente.

Paso del K^+ intracelular al plasma

La destrucción tisular masiva como sucede en quemaduras, rhabdomiolisis y trauma extenso ocasiona descarga brusca del K^+ intracelular hacia el extracelular lo que con buena función excreción renal no causa problema, sin embargo con insuficiencia puede ser catastrófico. Otra causa rara es la parálisis familiar periódica hiperpotasémica en la cual mutaciones hereditarias de los canales de Na^+ en la pared celular ocasionan expulsiones paroxísticas de K^+ hacia el espacio extracelular ocasionando episodios súbitos de parálisis, curiosamente se trata con antagonistas beta adrenérgicos.

El peligro de la hiperkalemia reside en la excitabilidad cardiaca y por ello el electrocardiograma es el elemento paraclínico más eficaz para medir el impacto que ocasiona. El primer cambio se da por ahí de los 6.5mmol/l con la onda T acuminada, al llegar entre 7 y 8 mmol/l se prolonga el intervalo PR a lo que sigue la desaparición de la onda P con ensanchamiento del complejo QRS denotando disminución marcada de la excitabilidad del corazón que es lo que se conoce como inactivación hiperpotasémica por la permeabilidad del Na^+ . Al llegar a 8 mmol/l o más se presenta ritmo sinovenricular y el paro cardiaco se hace inminente. En aquellos casos de hiperpotasemia grave (>7.5 mmol/l) de larga evolución puede presentarse parálisis ascendente.

La *pseudohiperpotasemia* o hiperkalemia artificial es la elevación artificial del K⁺ plasmático **sin** ningún dato electrocardiográfico o clínico y puede deberse a la liberación de K⁺ del músculo cuando se pide a los pacientes apretar y aflojar el puño con o sin torniquete antes de una venopunción. También puede ocurrir por la hemólisis ocasionada por la misma venopunción, por el manejo inadecuado de la muestra sanguínea (enfriado o centrifugación), pérdida eritrocitaria del catión, liberación de potasio por los glóbulos blancos en pacientes con problemas mieloproliferativos que cursan con leucocitosis acentuada (>100 leucocitos x 10⁹/l) o en casos de trombocitosis (plaquetas > 1000x 10⁹/l) y durante la formación del coágulo. Otras causas son el recubrimiento de algunos catéteres, la hiperventilación ocasionada por el temor a la punción o la *pseudohiperpotasemia* familiar en la que se pierde pasivamente K⁺ a través de la pared eritrocitaria ocasionada por una alteración en el cromosoma 16.

3. Equilibrio ácido-base

La acidez de una solución depende de la cantidad de iones de hidrógeno (H⁺) que se disocian. Cualquier sustancia que les libera es un *ácido* y cualquiera que los acepta es una *base*. El grado de acidez se determina por la concentración de iones de hidrógeno y se consigna como **pH**. Una solución “neutra” tiene un pH de 7, por arriba de ella, se le denomina alcalina y por debajo ácida. En el hombre los límites compatibles con la vida están entre 6.8 y 7.8, o sea el muy reducido espacio de maniobra de sólo **una** unidad de pH. La sangre arterial y el líquido intersticial normalmente discretamente alcalinos, tienen el pH entre 7.38 y 7.42, independientemente de la cantidad de ácido o base que se ingiera. Los términos *alcalemia* y *acidemia*, se refieren al grado de alcalinidad o acidez de la sangre así pH mayor de 7.44 es *alcalemia* y pH por debajo de 7.36 es *acidemia*. Los términos *alcalosis* y *acidosis* se emplean para describir las causas que producen incremento de base o de H⁺ respectivamente. La *alcalosis* en consecuencia se define como la alteración en que **aumenta** el bicarbonato sérico (*alcalosis metabólica*) o baja la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (Paco₂) (*alcalosis respiratoria*). La *acidosis* es la alteración en la que **baja** el bicarbonato sérico (*acidosis metabólica*) o aumenta la Paco₂ (*acidosis respiratoria*).

Mecanismos neutralizadores.

Se han empleado habitualmente los términos *buffer* y *tampón* en la terminología médica para señalar mecanismos que *neutralizan* una solución, se emplearán indistintamente en este texto.

Normalmente el pH sanguíneo se estabiliza por la expulsión a través del pulmón de dióxido de carbono y por el riñón de ácidos y álcalis, sin embargo son mecanismos “lentos” por lo que se requiere de unos más “rápidos” que actúen de inmediato para prevenir “fluctuaciones violentas” en el pH y lo mantengan idealmente entre 7.38 y 7.42 aunque los intervalos máximos para permitir la función cardiaca y del SNC así como la actividad metabólica de acuerdo a lo ya se mencionó están entre 6.8 y 7.8, para ello se requiere la participación de los *buffers* que en el plasma son ácidos débiles a la par con sus sales de sodio siendo el más importante el binomio ácido

carbónico-bicarbonato de sodio. La capacidad neutralizadora del plasma depende en gran medida de la cantidad de bicarbonato (HCO_3^-) disponible y del “poder de combinación del CO_2 ” que se ha empleado como índice de la reserva tampón.

También existen en la sangre algunos sistemas buffer no bicarbonatados como el de la hemoglobina de los eritrocitos actuando como par con su sal potásica formando un neutralizador químico poderoso llamado hemoglobina/hemoglobinato y otro con la intervención de proteínas llamado albúmina/albuminato y de los cuales depende en gran medida el pH intracelular (pHi).

Evaluación del equilibrio ácido-básico.

Este se hace en la sangre arterial en la cual se mide el pH, la Paco_2 , el HCO_3^- —y el llamado exceso de base.

El pH en sangre *arterial* es de 7.4, como ya se dijo si sube se tiene alcalosis y si baja acidosis.

El valor normal en sangre arterial del Paco_2 es de 40 mmHg y sus variaciones reflejan el papel de la ventilación ya sea en su etiología o en sus actividades compensadoras.

La concentración normal en sangre arterial del HCO_3^- —es de 25mmol/l.

El exceso de base se obtiene de añadir una base o un ácido fuerte a la sangre arterial hasta que esta alcance un pH normal y normalmente debe ser de 0. si este es positivo denota alcalosis y si es negativo al existir un *déficit de base* indica acidosis metabólica.

Alteraciones del equilibrio ácido-base

Se dividen en alcalosis y acidosis, las que a su vez se subdividen en y respiratorias y metabólicas.

Alcalosis respiratoria.

Es ocasionada por la pérdida de CO_2 por hiperventilación como sucede en algunos cuadros histéricos o patología pulmonar. La reducción de la Pco_2 estimula el mecanismo compensatorio de tipo metabólico disminuyendo la reabsorción renal de HCO_3^- —con el objeto de reducir su concentración plasmática. En algunas ocasiones puede ser secundaria a acidosis metabólica.

Alcalosis metabólica.

Resulta de la pérdida de iones de hidrógeno particularmente a través del vómito o drenaje gástrico y se puede agravar por la administración de sustancias alcalinas. Aunque ya raro en nuestros días, la estenosis pilórica es un buen ejemplo de ello. Cursa con elevación del HCO_3^- —y un exceso de base y la disminución en la ventilación trata de compensar respiratoriamente el problema aumentando la Paco_2 .

Acidosis respiratoria.

Generalmente indica falla ventilatoria y se caracteriza por el incremento en la Paco_2 lo que ocasiona baja del pH y acompaña frecuentemente a pacientes con

problemas respiratorios crónicos en los cuales se puede agravar por el empleo de sedantes. En sujetos sanos sometidos a intervenciones en los que se emplean relajantes musculares que por alguna razón no pueden eliminarlos podría presentarse inadvertidamente en la sala de recuperación por tener respiración muy superficial o presentar periodos de apnea.

Acidosis metabólica.

Puede deberse por la producción de cuerpos cetónicos como sucede en la diabetes, por la falla renal para eliminar ácido o reabsorber HCO_3^- , y por la pérdida de álcali en cuadros de diarrea o fistula intestinal. Igualmente se presenta por exceso en ácido láctico y otros productos metabólicos resultantes de la hipoxia celular como los estados de choque o el paro cardiaco. Cuando se prolonga estimula la ventilación que se traduce en reducción de Paco_2 con lo que se busca aumentar el pH.

a. Trauma y medio interno.

La esencia misma de la cirugía es ocasionar trauma, no sólo se trata de la acción quirúrgica del cirujano, sino que el *temor* al mismo manejo es capaz de ocasionar una actitud y cambios corporales de mayor o menor importancia al igual que si el dolor es moderado o intenso. Por mucho tiempo rutinariamente se ha empleado el término de “respuesta metabólica al trauma” y a lo largo de varias décadas han llegado y desaparecido teorías y propuestas para entender lo que le sucede a un sujeto traumatizado, desgraciadamente aún se siguen teniendo múltiples lagunas.

Cualquier herida ocasiona “una gran alteración” si es severa de inicio o si la simple se complica, es posible encontrar una situación de *catástrofe corporal* no sólo con alteración del medio interno, sin embargo muchos de los mecanismos que mencionamos en los párrafos precedentes se ponen en juego y son evidentemente rebasados por la severidad de la agresión, por la acción bacteriana o por lo que se ha denominado respuesta inflamatoria sistémica aguda. La importancia de poder conocer con exactitud la fisopatogenia es el de poder saber en que momentos y con que recursos bloquear lo que es francamente una respuesta anormal y “**total**” en donde el todo corporal pone en juego cada una de sus partes.

Tradicionalmente se ha descrito una fase inicial denominada de “marea baja” con hipoperfusión posterior a la lesión, seguida de otra fase llamada de “marea alta” caracterizada por fiebre, circulación hiperdinámica, hiperglicemia resistente a la insulina y catabolismo proteico que persiste hasta la recuperación o la muerte. Esto es común a todos los mamíferos; realmente se ha estudiado concienzudamente y realmente se le entiende muy poco.

Se sabe de una interrelación entre el sistema inmune, el nervioso el endócrino y los estados emocionales, incluso se ha acuñado el término de psiconeuroinmunología para lograr entender su importancia en el paciente quirúrgico (traumatizado) en el cual se despierta una respuesta autonómica, metabólica y endócrina a la que antes o al aparecer un proceso infeccioso se suma una inmune, habiéndose demostrado multitud de interacciones neuro-inmunes, endócrino-inmunes o incluso comportamiento-inmunes, de lo que se desprende que hay esa “*respuesta sistémica*”.

Es posible que esta cotidiana y como se dijo aún mal explicada respuesta se de por la interacción de una cascada de mediadores como endotoxinas, factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas 1 y 6, factor activador de plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico (a través de ciclooxigenasa y lipooxigenasa), complejos de adherencia neutrófila, óxido nítrico, los factores del complemento y de la cascada de la coagulación, etc., en fin estas sustancias como ya se mencionó son *mediadores* y tienen actividad endócrina, parácrina y autócrina. Su liberación obedece a varios factores incluyendo cambios en la función hipotalámica (acompañada de aumento en el glucagón, cortisol y secreción de catecolaminas), compromiso de la barrera intestinal (translocación de bacterias y sus bioproductos), contaminación de la herida de la que se desprenden también mediadores y muy importante, la hipotermia.

Al trauma, sin importar su origen, siempre se le debe considerar como una enfermedad sistémica que como ya se mencionó anteriormente despierta una primer respuesta neuroendócrina que afecta a la función cardiovascular, al volumen intravascular y al metabolismo a la que sigue una etapa más prolongada, semejante por no decir idéntica al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) caracterizada por alteraciones del endotelio (endotelio patía) que a su vez ocasiona trastornos en el control del volumen intravascular, de la homeostasis, de la temperatura y finalmente falla orgánica múltiple.

La respuesta hormonal que por cierto es finita e incluso puede ser deficiente, se caracteriza por la liberación masiva de catecolaminas, HACT, HAD, hormona del crecimiento (HC), hormona estimulante del tiroides (HET) y prolactina. Esto ocasiona una “mezcla” de respuestas como vasoconstricción, aumento en el gasto cardíaco, redistribución del volumen sanguíneo, aumento en el consumo de O₂ y del catabolismo con gluconeogénesis y glucogenólisis. La acción del cortisol, las catecolaminas, vasopresina y la estimulación del sistema renina-angiotensina también coadyuvan a mantener la presión de perfusión y el volumen circulante, incrementar la glucosa así como los ácidos grasos libres, glicerol y aminoácidos a través de la lipólisis, cetogénesis y catabolismo proteico. Todo lo anterior lleva al “agotamiento nutricional” (por cierto refractario al apoyo nutricional artificial) e inmunosupresión.

Al mismo tiempo que sucede esa “catástrofe nutricional” se activa el sistema del complemento que aumenta la permeabilidad del capilar, estimula la opsonización, activa las células mediadoras de la inflamación (polimorfonucleares). La cascada de la coagulación también participa, liberándose el factor de activación plaquetaria y el ácido araquidónico que como mediadores en conjunto ocasionan daño del endotelio vascular y aumento de la permeabilidad, broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, disminución del gasto cardíaco, e hipoxemia.

Las llamadas citoquinas proinflamatorias intervienen. El FNT causa hipotensión, taquicardia, acidosis y fiebre, por ser “pro coagulador” ocasiona anormalidades de la coagulación, así mismo contribuye al aumento de la permeabilidad capilar y al catabolismo. Las interleucinas juegan distintos papeles como la liberación de polimorfonucleares y estímulo a su quimiotaxis, proliferación de células T,

adherencia leucocitaria, desde luego aumentan la permeabilidad endotelial y parece ser que algunas son intermediarias en respuestas al O₂ por parte de las células.

De todo lo anterior, el lector debe comprender lo sistémico de la respuesta al trauma que por cierto es caótica y que finalmente lleva a la triada de la muerte: Hipotermia, hemorragia y acidosis metabólica.

A partir de 1952, año de la creación de las unidades de terapia intensiva en Dinamarca, se ha contado con un magnífico terreno para poder aplicar los métodos experimentales a los estudios clínicos y con ello por un lado entender más a este mecanismo patofisiológico extremadamente complejo y por otro permitirnos intentar intervenciones terapéuticas para restaurar la salud. Aún existe por delante un largo y sinuoso camino por recorrer, sin embargo a lo largo de todos estos años hemos podido constatar que Bernard estaba en lo correcto al señalar que *“todos los mecanismos vitales tan variados como son tienen un solo objeto que es el de preservar sin cambio las constantes vitales”*

REFERENCIAS

1. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158(8):917-924.
2. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):873-94, xi.
3. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21):1581-1589.
4. Adroge HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1493-1499.
5. Arieff AI, Ayus JC. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 343(12):886.
6. Bentzer P, Kongstad L, Grande PO. Capillary filtration coefficient is independent of number of perfused capillaries in cat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6):H2697-H2706.
7. Brigotti M, Petronini PG, Carnicelli D et al. Effects of osmolarity, ions and compatible osmolytes on cell-free protein synthesis. *Biochem J* 2003; 369(Pt 2):369-374.
8. Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. *Am J Med* 2002; 113(7):580-586.
9. DE WARDENER HE, HERXHEIMER A. The effect of a high water intake on the kidney's ability to concentrate the urine in man. *J Physiol* 1957; 139(1):42-52.
10. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118(2):503-508.
11. Endo Y, Torii R, Yamazaki F et al. Water drinking causes a biphasic change in blood composition in humans. *Pflugers Arch* 2001; 442(3):362-368.
12. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1417-1418.
13. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310(2):102-105.
14. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 2002; 18(2):273-88, vi.
15. Gradman AH. Evolving understanding of the renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiology and targets for therapeutic intervention. *Am Heart J* 2009; 157(6 Suppl):S1-S6.
16. Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000; 319(1):51-62.
17. Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull* 1999; 55(1):181-195.
18. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, Damian M. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S10-S14.

19. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996; 24(6):1072-1078.
20. Holliday MA. Gamble and Darrow: pathfinders in body fluid physiology and fluid therapy for children, 1914-1964. *Pediatr Nephrol* 2000; 15(3-4):317-324.
21. Humphreys MH. Salt intake and body fluid volumes: have we learned all there is to know? *Am J Kidney Dis* 2001; 37(3):648-652.
22. L'Huillier JP. Endobronchial endometriosis Nd-YAG therapy vs drug therapy. *Chest* 2005; 127(2):684-685.
23. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347(1):43-53.
24. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557(Pt 3):704.
25. Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med* 2001; 29(5):1033-1039.
26. Maginniss LA, Connolly H, Samsel RW, Schumacker PT. Adrenergic vasoconstriction augments tissue O₂ extraction during reductions in O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1994; 76(4):1454-1461.
27. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2000; 18(6):721-729.
28. Meldrum ML. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(4):745-60, vii.
29. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Giaid A. Chemokine—and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1):333-338.
30. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2714-2720.
31. Offner PJ, Moore EE, Ciesla D. The adrenal response after severe trauma. *Am J Surg* 2002; 184(6):649-653.
32. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159(4):333-336.
33. Palmer BF. Approach to fluid and electrolyte disorders and acid-base problems. *Prim Care* 2008; 35(2):195-213, v.
34. Richet G. Always the whole and its parts. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 Suppl 16:S87.
35. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368-1377.
36. Schnermann J. Homer W. Smith Award lecture. The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiological relevance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(6):1681-1694.
37. Seely AJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000; 28(7):2193-2200.

38. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002; 112(5):355-360.
39. Sheridan RL. A great constitutional disturbance. *N Engl J Med* 2001; 345(17):1271-1272.
40. Tank J, Schroeder C, Stoffels M et al. Pressor effect of water drinking in tetraplegic patients may be a spinal reflex. *Hypertension* 2003; 41(6):1234-1239.
41. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S229-S234.
42. Vincent JL. Vasopressin in hypotensive and shock states. *Crit Care Clin* 2006; 22(2):187-97, v.
43. Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers. *Crit Care Med* 2007; 35(9 Suppl):S436-S440.
44. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90(3):254-258.
45. Wetzel RC, Burns RC. Multiple trauma in children: critical care overview. *Crit Care Med* 2002; 30(11 Suppl):S468-S477.
46. Wiederkehr MR, Moe OW. Factitious hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(5):1049-1053.
47. Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(1):121-140.
48. Wood AJ. Variability in beta-adrenergic receptor response in the vasculature: Role of receptor polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(6 Suppl):S318-S321.

CAPÍTULO 6

TUMORES

“Lo que conocemos es poco, lo que ignoramos mucho”
Pierre—Simon Laplace (1749-1827)

Antecedentes.

La mitosis (Gr. *mítos* = hebra) y la meiosis (Gr. *meiōsis* = disminución), son los tipos de división celular clásicos. La mitosis implica la división simétrica de una célula somática diploide, para dar dos células hijas también diploides, que son idénticas a la célula madre. La meiosis o división celular de reducción, produce células hijas haploides, cuyos cromosomas tienen una nueva combinación de alelos por el fenómeno del traspaso (*cross-over*). Mientras que la primera, es la responsable del crecimiento somático de los organismos multicelulares, a partir de una sola célula llamada *cigoto* (Gr. *Zygōtos* = uncido, acoplado), la segunda está comprometida con la reproducción sexual produciendo oocitos y espermatozoides, los cuales reconstituirán mediante la fertilización, a las células diploides somáticas. En ambos casos, durante la cariocinesis, la cubierta nuclear se desarma, para asegurar la correcta distribución de los cromosomas, para reintegrarse nuevamente durante la telofase. Los errores en la segregación cromosómica, durante la mitosis pueden generar aneuploida, lo que es dañino para la célula, y si es viable, obtendrá inestabilidad genómica, lo que puede dar origen al crecimiento canceroso. Para asegurar que las células somáticas, se dupliquen fielmente y distribuyan el ADN genómico hacia las células hijas de manera fidedigna, se cuenta con varios puestos de control, que regulan el progreso del ciclo mitótico celular, de tal manera que las hijas mantengan la estabilidad genómica. Así mismo, las células han desarrollado programas supresores por medio de genes supresores de tumor, y genes para la apoptosis.

Es evidente que este capítulo trata sobre una faceta no deseable del origen, diferenciación, reproducción y muerte de las células *eucarióticas* (Gr. *eu* = bien + *karyon* = núcleo) corporales, que en condiciones normales, tiene como objeto la renovación de prácticamente todas las estructuras que integran la maravillosa máquina humana. Se considera que la masa celular que se recambia en un año es equivalente al peso corporal, y para ello, que requiere de una “*muerte programada*” y desde luego su reposición. Esta renovación autónoma, aunque indispensable

sin duda es **“una propiedad extraordinariamente peligrosa”**, dependiente de un mecanismo homeostático celular muy preciso.

La historia de cualquiera de nosotros, se inició con **una** célula capaz de reproducirse, y con plenos poderes de transformación es decir, todo poderosa o “totí potencial”, que se fue diferenciando en otras más, bastante distintas entre sí. A esta *célula troncal* (CT*) siguieron otras localizadas en el blastocisto (Gr. **blastos** + **kystis** = vejiga) llamadas *células embrionarias pluripotenciales* (CEPP**) y actualmente sabemos que se encuentran en los cuerpos adultos otras más, quizá descendientes de aquellas, a las que se les denomina precisamente células troncales adultas (CTA***). Así mismo es fácil comprender que una célula precursora, por ejemplo de la sangre, se diferencie en varias, pero una vez que sigue una “línea”, ya no cambia y llega un momento en el cual no podrá diferenciarse más ni seguirse dividiendo, es decir alcanza la madurez y con ello empieza su declinar hacia su muerte anunciada.

Stem cell. **Embryonic stem cell *Adult stem cell*

Crecimiento celular y tisular normal.

En el mamífero adulto hay tres clases de tejido, uno que aparentemente no se divide más al alcanzar su desarrollo, otro que no crece pero que es capaz de hacerlo cuando se estimula hormonalmente o como respuesta a una mutilación, y un tercero que tienen necesidad de renovación casi permanente, para lo que requiere de muchas CTA no diferenciadas, que responden a factores de crecimiento específicos, para acabar en células bien diferenciadas morfológica y fisiológicamente. Así mismo estas CTA se encuentran organizadas en el espacio por lo que están en donde deben estar, por ejemplo las que se necesitan transformarse para absorber en el intestino van hacia las vellosidades intestinales.

Al inicio del desarrollo, la programación genética permite la rápida proliferación de las CEPP, su migración y posterior diferenciación para formar las estructuras corporales; se trata de un crecimiento exponencial, ya que al fin y al cabo lo único que persigue es ¡formar un nuevo ser!

En el adulto desde luego tal diferenciación y crecimiento no es deseable ya que sólo se requiere mantener el balance entre la producción y destrucción, sin embargo en situaciones de urgencia como la respuesta al trauma, aumenta la reproducción para reparar el daño pero esta cesa por sí misma, cuando el objetivo se ha alcanzado. Debe quedar claro que la proliferación, su diferenciación y muerte se encuentran bajo un control genético muy estricto, basta pensar por ejemplo en el recambio cotidiano de las células intestinales, en que se destruyen y substituyen cientos de miles sin que falte o sobre alguna.

Al producirse las señales mitogénicas, con la participación de factores de crecimiento, las células entran al llamado **ciclo celular**, que consta de cuatro fases perfectamente coordinadas, de tal manera que cada una se inicia en el momento adecuado y sólo después de que la precedente ha terminado. La primera fase M o de mitosis (Gr. **mitos** = hebra), es el mecanismo mediante el cual el ADN del núcleo se copia y pasa a la célula hija, la segunda o G1 de duración variable, es sin duda la más importante del ciclo celular ya que prepara la duplicación de ADN mediante

las señales emitidas por la mitosis, la tercera o S en la que se da la síntesis de ADN (duplicación genómica) y la cuarta o G2 que es el tiempo entre S y M, vital para “*corregir*” posibles errores en la duplicación del ADN, evitando su transmisión a las células hijas en la siguiente mitosis.

Algunas células que requieren ser substituidas rápidamente como las de los epitelios de recubrimiento (piel, boca, esófago superior, vagina, cérvix) que para su adecuada regeneración necesitan de células precursoras de rápida división, con una alta capacidad de proliferación y para ello se cuenta con CTA capaces de seguir varias líneas de diferenciación. Otras tienen un recambio lento, y muchas se encuentran en G0 es decir están “*invernando*” pero son capaces de activarse y pasar a G1 si se hace necesario, para reconstituir al tejido por ejemplo de una glándula o de un músculo liso. Aun prevalece la idea que otras una vez que se formaron no se vuelven a dividir, es decir abandonan el ciclo y se convierten en células permanentes, como son las neuronas o las del músculo estriado, sin embargo actualmente se ha encontrado evidencias de CTE y CTA entre ellos lo que seguramente cambiarán esta idea, con un camino promisorio en caso de poder ser manipuladas de manera adecuada para lograr la regeneración de estos tejidos “*inmutables*”.

Todo este ciclo vital, a cuyos estudiosos se les han otorgando los premios Nobel de Medicina y Fisiología en 1994, 1995, 1999, 2001 y 2002, está mediado por quinasas entre las que se encuentran las dependientes de ciclinas (Qdc) de las que se conocen actualmente nueve y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (IQdc), que actúan seguramente sobre muchos sustratos de los que se conoce poco, pero su importancia es capital porque de la eficacia del ciclo, *simplemente* depende la adecuada transmisión de los equivalentes genómicos a las células hijas.

Queda claro que la homeostasis celular asegura que las células que han cumplido su función se eliminen, y sean reemplazadas por nuevas e idénticas morfológica, funcional y numéricamente a las “*destituidas*”, ni una más grande o más chica, ni una más o menos funcionante y ni una más o menos de la cantidad original. Es decir las células corporales están en estado de permanente proliferación, diferenciación y muerte, algunas más rápido, otras más lentas y algunas aparentemente muy pasivas.

Muerte celular.

“La muerte tiene miles de puertas para dejar salir a la vida”

Massinger (1583-1639)

Siempre se nos ha dicho que el ciclo de la vida empieza con el nacimiento, y en mi opinión, por lo menos desde el punto de vista de la célula adulta, inicia con su muerte la cual puede ser ocasionada por necrosis en donde la causa (por ejemplo isquemia) la destruye directamente, o por una “*programación genética*” en la cual desde su origen mismo, se encuentra determinado el momento del cese de sus funciones como una estructura altamente especializada. La primera debe considerarse como resultado de un accidente no deseado, la segunda como parte de un hecho fisiológico normal y no dañino.

Por ello, las que deben morir porque han cumplido su función, las agotadas, salen a través de un mecanismo adecuado, *sin respuesta inflamatoria* (que si se da en la

necrosis) dependiente de energía. Es algo natural, planeado, distinto y característico en cada tejido, y manteniendo la homeostasis celular ya que está coordinado con la aparición de células recién nacidas. Este mecanismo ha sido llamado **apoptosis** (Gr. *apo* = fuera + *ptosis* = caída). Se trata de un proceso *fisiológico*, muy regulado, y que es esencial para el desarrollo del embrión y el mantenimiento de la homeostasis tisular, que se apoya en la eliminación de la células superfluas, viejas, dañadas o infectadas. La pérdida en la regulación del mecanismo, genera la disminución o el incremento de la muerte celular, lo que contribuye a la patogénesis de varias enfermedades, entre ellas algunas autoinmunes, y trágicamente al cáncer.

Está mediado principalmente por proteasas íntimamente relacionadas con la cisteína denominadas “*caspasas*” que existen como precursores latentes (cimógenos) y que al activarse directa o indirectamente (quizá por el factor de necrosis tumoral *alfa* y citocromo *c*) orientan los cambios morfológicos, destruyen componentes claves de la infraestructura citoplasmática, y llevan a la célula a su fase terminal, cuando estas activan la maquinaria que destruye el ADN y sus restos son “devorados” por las células vecinas. Existe evidencia, de que ciertos cambios letales en la célula como su encogimiento, la condensación nuclear y la aparición de ampollas en la membrana, también pueden ser ocasionadas por otras vías, aunque no hay nada preciso y aún existe un largo camino por delante antes de poder conocer todos los vericuetos de estos intrincados mecanismos.

Crecimiento celular.

Los “**factores de crecimiento**” (FC) son la maquinaria o los moduladores que conducen el crecimiento celular (y la curación de las heridas) actualmente se han identificado tantos de estos FC, que realmente su nomenclatura parece una verdadera “sopa de letras”. Se reconocen cinco superfamilias, y es evidente que estos requieren igual número de receptores, lo que establece una variación en la forma de actuar tanto entre familias como entre sus componentes, aunque existe un común denominador ya que la mayoría de los FC se originan de proteínas grandes o productos genéticos, sufren una modificación postraslación antes que se liberen en su forma activada, y no trabajan de manera individual ya que su efecto se determina por la presencia de otros en la misma zona.

Los receptores son habitualmente glucoproteínas transmembrana, citoplasmáticas o nucleares, y sus funciones se manifiestan principalmente sobre las quinasas y las reacciones de fosforilación. Los FC pueden ser originados en la **misma** célula y actuar sobre los receptores de ella, por lo que este mecanismo se denomina *autocrino*; a la generación por una célula de un FC que actúa sobre los receptores de otra **vecina**, se llama mecanismo *paracrino*, y cuando se produce como hormona en una glándula que vierte su producto a la circulación y actúa sobre células distantes, se denomina *endócrino*.

Es fácil de comprender que existen muchos mecanismos, pero lo básico de ellos es que todos acaban estimulando a las células “tranquilas”, para que reentren al ciclo de crecimiento celular; las señales “externas” (paracrina o endócrina) o la “interna” (autocrina) despiertan una respuesta intracelular que es **el** proceso crítico en el ciclo vital y la función biológica de la células, ya que específicamente

gobierna no sólo a la proliferación celular sino a su diferenciación, a través de una extraordinaria actividad enzimática intra celular que se conoce como *señalización de transducción*, la cual a través de *factores de transcripción*, transcriben sobre los genes del núcleo la orden de proliferar ; entre estos transcriptores de encuentran los llamados proto y antioncogenes.

Puntos de verificación (“check points”).

Se estiman entre cinco y seis millones los genes que contiene cada célula humana y se mide también en millones de metros el ADN. Dado que cada gene tiene unos mil pares de nucleótidos, el proceso de transcripción, replicación y almacenamiento del genoma es extraordinariamente complejo lo que hace vital que sea un mecanismo perfecto, y para asegurar el resultado final satisfactorio, se hace necesario que pase por varios “puntos de verificación” antes de pasar al siguiente paso. Estos mecanismos también regulan el ciclo celular ya que cuando se identifica alguna falla en el ADN o en su replicación, se lanza la alerta que retrasa (para dar tiempo a la reparación) o detiene el ciclo. La pérdida o alteración de alguno de ellos puede resultar en que se pase ADN alterado y ocasione inestabilidad, por ejemplo en la morfología celular o su velocidad de reproducción. Como otros mecanismos biológicos, estos “check points” actúan, ya sea promoviendo inhibidores del ciclo directamente o bloqueando activadores del mismo, actualmente se considera la posibilidad de que existan también otros mecanismos alternativos a los considerados controles clásicos.

Detención del crecimiento.

El ciclo celular tiene como objeto la reproducción de las células, pero este *debe* detenerse cuando se ha logrado la sustitución de las que han muerto por apoptosis, o cuando se ha logrado el control del daño en caso de agresiones no programadas. Si esto no sucede, es evidente que los números mayores, al igual que menores, alteran de manera determinante la homeostasis celular. La detención del crecimiento se da en cuanto la concentración celular ha llegado a un nivel genéticamente predeterminado disparándose la inhibición de las rutas intra celulares. Así mismo se conoce desde hace mucho tiempo que en cultivos celulares, al ponerse en contacto entre si las células se detiene espontáneamente su crecimiento, a este fenómeno se le ha denominado “*inhibición por contacto*”, cuyos mecanismos tampoco están explicados del todo, pero lo cierto es que se detiene el ciclo celular seguramente por señalización transmembrana, reorganización citoesquelética o un control de la transcripción que inicia y mantiene un fenotipo de espera, sea lo que sea es indudable que existe una gran coordinación y tiene particular interés en la reparación de los tejidos y órganos (como el hígado del titán Prometeo*, aunque el de los mortales es más lento) que llegan al mismo tamaño, forma y función sin ir más allá de las características originales.

*Personaje mencionado por el griego Hesiodo (circa 700 AC), quien por robar el fuego celestial para dárselo a los hombres, fue castigado por Zeus al suplicio eterno ya que su hígado inmortal crecía durante la noche para ser devorado cotidianamente por un águila. Llama la atención que el poeta supiera de las características de la

altísima regeneración de la glándula hepática, y que no escogiera al corazón u otro órgano vital.

Células troncales.

“Mas de un individuo ha fallado como pensador original por el simple hecho de tener buena memoria” Nietzsche (1844-1900)

Cuando un espermatozoide encuentra un óvulo en un medio adecuado (habitualmente en la trompa uterina y ahora frecuentemente en el laboratorio), la combinación del material nuclear crea **una** célula troncal (“stem cell”) con la capacidad de originar un organismo y que se divide en 2, 4, 8, etc., células que hasta poco antes de los 14 días, siguen conservando la misma virtud, y por ser capaces de implantarse en el endometrio se denominan “totipotenciales”.

Una vez que se forma el *blastocito* (embrión preimplante) que contiene unas 140 células se distingue una capa externa que dará origen a la placenta y un acúmulo de células interiores de donde se origina el embrión que por si mismas pueden generar todos los tejidos del organismo, pero **no el placentario** y por ello sólo son troncales embrionarias (“embryonic stem cell”) o “pluripotenciales” incapaces de implantarse pero al igual que la totí potencial, de replicarse indefinidamente o de acuerdo a las circunstancias, a *diferenciarse* en células de todos los tejidos pudiendo formar cualquier órgano e incluso originar gametos (y peligrosamente en condiciones anormales teratomas).

A estas CTE siguen otras no pluripotenciales, pero si con la posibilidad de crear todos los componentes de un tejido, se reconocen como “multipotenciales” y por encontrarse en niños y adultos se le ha bautizado con el nombre de CTA (“adult stem cells”); son escasas, por ejemplo sólo hay **una** entre 15,000 células de la médula ósea y en algunos tejidos como el páncreas son aún mas raras aunque se les ha descrito en tejido hepático, neural, dérmico e intestinal además del hematopoyético). Lo interesante de estas CTA es que forman todas las células del tejido de donde provienen, volviendo al ejemplo anterior, las de la sangre se diferencian en todos los componentes celulares del tejido hemático, y constituyen la base de los trasplantes de médula ósea, su programa genético hace que se renueven por si mismas, que se diferencien y que incluso programen su muerte, además dejan la médula, emigran a la sangre y ahí siempre conservan el mismo número. Sin embargo para asombrarnos más, ahora sabemos que algunas de estas pueden identificarse a través de marcadores de superficie como CTA de otros tejidos como el cerebral con la capacidad de dar origen a una “nueroesfera” y de esta derivarse ¡células nerviosas fetales! (neuronas, astrocitos y oligodendrocitos) o cardiomiocitos funcionales, lo que nos ha hecho cambiar de la enseñanza tradicional (ahí entra la frase del filósofo alemán) en la cual repetíamos, por ejemplo, que en la sangre había una célula troncal hemática de la cual derivaban células progenitoras a las cuales seguían la precursoras que a su vez acababan en células terminales bien diferenciadas. Hoy se empieza a reconocer una habilidad denominada **“plasticidad de la evolución”** de estas CTA que aparentemente les permite diferenciarse a través de las barreras de linaje, tejido e incluso capa germinal es decir que una destinada a generar tejidos del mesodermo, también podría producir algunos del ecto o el

endodermo. Desde luego falta por eliminar o confirmar, que estas células sean o no realmente CTE, que nos acompañan a lo largo de nuestra existencia como reserva para cuando se requieran y que al igual que otras, tienen su propio ciclo.

Es evidente que la población de CT se debe preservar y esto se logra porque cuando empieza su ciclo, al igual que cualquier otra, durante la mitosis se divide “asimétricamente” produciendo una célula hija idéntica a la original, pluripotencial e indiferenciada y otra que cuenta con la propiedad de diferenciarse que emigra a donde se requiere y después de varias divisiones se especializa y pierde la habilidad de reproducirse.

Así mismo, se empieza a identificar la posibilidad de que algunas de estas CTA no solo substituyan a las enfermas de un tejido, sino que se de una “**fusión celular**” por medio de la cual se inserten genes nuevos y sanos, a células altamente especializadas en peligro de morir prematuramente, o que son portadoras de material genético deficiente.

Es importante comprender que la población de CTA debe mantenerse en un acto de *autopreservación*, aún cuando se les ordena que empiecen a diferenciarse.

En conclusión, han transcurrido billones de años de evolución para que una célula obtuviera la capacidad de diferenciarse en todo un organismo, y de ellas desprenderse la base no sólo del origen de nuestra vida, sino de su conservación sólidamente cimentada sobre un ciclo de origen, reproducción, substitución y muerte, todo regulado y coordinado con precisión. A su vez es fácil entender porque se trata de una *propiedad extraordinariamente peligrosa*, ya que cualquier alteración que vaya mal por la causa que sea, puede dar origen a los tumores que finalmente no son más que el resultado de un crecimiento celular y tisular anormal.

Crecimiento celular y tisular anormal.

El término tumoración, tumefacción o hinchazón, se ha empleado comúnmente para designar un aumento de volumen, habitualmente en la superficie corporal y casi siempre relacionada con un traumatismo o infección (tumor, rubor, dolor y calor)

Tumor (L *tumere* inflamarse), en general se le considera equivalente a neoplasia (Gr. **neo** = nuevo + **plasis** = moldeando) a la que Ewing (1866-1943) definió como “un crecimiento semi autónomo de tejido”. También con el se describe a “*un conjunto de células capaces de renovarse espontáneamente, que aparecen sin causa evidente, y crece a expensas de un organismo de manera descontrolada, progresiva, y sin que tenga un propósito definido*”

En el texto, emplearemos la palabra tumor como sinónimo de neoplasia, pero el lector deberá recordar que existen algunas de ellas que no se presentan como “bola” o aumento de volumen, por lo que aunque ampliamente difundido el término, no necesariamente incluye a todas las neoplasias, pero si incluye a todos los tumores, que evidentemente no sean de origen inflamatorio.

Se les encuentran en todas las formas multicelulares de plantas y animales, y su aparición parece ser una consecuencia de la vida en este planeta. Precisamente, esa amplia distribución permite la investigación para poder encontrar las explicaciones

de su origen y estudiar alternativas de tratamiento, sobre todo al ser factible transplantar a animales de laboratorio lesiones malignas humanas, e investigar aspectos de la carcinogénesis y la diseminación tumoral. Igualmente el estudio de muchas neoplasias vegetales ha ayudado a comprender algunos cambios en la reproducción celular, sorprendiendo la semejanza de los mecanismos entre todos los organismos pluricelulares.

Conjunto de células

Una CTA “normal” súbitamente cambia su comportamiento de manera irreversible, y sus descendientes aparecen desordenadamente, sin límite y con características morfológicas o muy semejantes a las del tejido original o muy primitivas, aunque puede existir un término medio. Se diferencian por ejemplo, de la multiplicación celular para reparar una mutilación hepática, porque esta *cesa* cuando se alcanza el objetivo de reponer la masa funcionante, que es lo que se hacen las células maduras (como el de Prometeo, en cuyo caso la necesariamente rápida proliferación celular “sabía” cuando detenerse) o del tejido hemático después de una anemia por deficiencia de hierro. En las neoplasias, las células no tienen ese control reproductivo e “ignorán” cuando pararse. Igualmente puede suceder que *no mueran* cuando debían hacerlo, es decir que se hagan inmortales, lo que genera el “apelotonamiento” entre las nuevas que tienen programado nacer y las viejas que deberían morir.

Capaces de renovarse espontáneamente

Precisamente el problema en los tumores, es que sus células se *multiplican* y *aparecen* otras nuevas con más o menos rapidez, evidentemente no hay detención del crecimiento, y lógicamente es el reflejo de una alteración, sea cual sea, en el mecanismo que regule esto.

Expensas del organismo

Crecen sin que exista necesidad local o corporal. El lipoma por ejemplo, no es una reserva energética ya que en ayuno prolongado no sólo no disminuye su tamaño, sino que hasta sigue creciendo, a pesar de que el panículo adiposo se haya consumido. En el paciente con cáncer terminal generalmente hay caquexia, sin embargo la neoplasia simplemente . . . crece y crece.

Sin propósito definido

No se le encuentra utilidad a las consideradas “buenas” y mucho menos a las “malas”, y aún aquellas que son “funcionantes” como las productoras de hormonas, las secretan sin propósito alguno y son dañinas por el exceso. Las buenas también pueden matar dependiendo de la localización y su comportamiento.

Velocidad de crecimiento

Aunque crecen aceleradamente las células neoplásicas **no** son las más rápidas. A las del embrión nadie las alcanza, ni a las del tejido hematopoyético, o de la luz intestinal, que tienen tal velocidad de reproducción que les hace muy vulnerables

cuando se emplean drogas citotóxicas, porque sucumben más fácilmente que las cancerosas.

Si las neoplasias inician con **una** célula que se reproduce anormalmente, siguiendo un patrón regular y a intervalos digamos de 10 a 25 días a partir de su transformación en tumoral, se requiere tiempo y múltiples duplicaciones antes de alcanzar un centímetro de diámetro, lo que hace lógico pensar que ya tienen “mucho” edad, incluso años, cuando son detectadas. El hecho de que los estímulos oncogénicos tardan algún tiempo en cambiar de manera permanente el ciclo celular, explica el porque la aparición de cáncer es más frecuente en sujetos de mayor edad.

Algunas definiciones.

Se ha tratado de emplear términos que nos permitan describir adecuadamente a las neoplasias, sus características histológicas y diversos comportamientos para poderles clasificar. A continuación haremos una descripción práctica de ellos, pero es conveniente alertar que en ocasiones es imposible estar en lo cierto, y que el único parámetro de evaluación es la evolución de este *conjunto de células*.

Una *célula normal* evidentemente es aquella que conserva plenamente la morfología habitual del tejido al que pertenece, es decir es el producto final de la CTA (quizá también de la CTE) y no se distingue de sus congéneres. Sin embargo es prudente tener en mente que esta es una definición morfológica y que aunque útil, puede no significar nada porque células que se ven normales, son capaces de tener comportamiento anormal, como sucede por ejemplo con el feocromocitoma en el cual a pesar de ser una tumoración anormal también puede ser benigno o maligno, pero histológicamente es muy difícil de detectar la diferencia entre ambos; igual pasa entre el músculo uterino normal del de un fibroma. Se llama bien diferenciado al parénquima de un tumor que es prácticamente idéntico al tejido normal y pobremente diferenciado aquel con células muy alejadas de la estructura habitual, medianamente diferenciado describe lesiones intermedias entre unas y otras.

Hiperplasia

Es el aumento del número de células somáticas bien diferenciadas de un tejido, que puede manifestarse por el aumento de volumen de un órgano y ser el resultado de una estimulación fisiológica o de respuestas anormales.

La fisiológica, puede resultar de estimulación hormonal normal o para compensar la pérdida de tejido funcionante (como el hígado de Prometeo). Una anormal o patológica resulta, por ejemplo de la respuesta exagerada a la estimulación estrogénica de endometrio, que conlleva a la aparición de pólipos endometriales de los cuales algunos pueden volverse malignos.

Hipertrofia

En esta, no hay aumento del número de células, solo se incrementa el *tamaño*, y puede ser fisiológica o compensatoria de inicio y tardíamente degenerativa; no hay gran relación con los tumores ya que por definición no se trata de una masa de células sino de un crecimiento de las originales.

Atrofia

En esta hay disminución en el tamaño de la célula, y nos interesa en este capítulo, porque una de sus causas es la presión sostenida sobre el parénquima tisular, como la que ejerce al crecer un tumor que comprime al tejido circunvecino dando origen a la llamada cápsula tumoral, que está compuesta de células vivas pero atrofiadas.

Anaplasia (Gr. *Ana*= atrás + *plasis* = moldear) implica un “atraso evolutivo” del tejido original, que comprende alteración en la orientación de las células, las cuales han perdido toda similitud con el parénquima sano. Sus vasos son abigarrados, y hay pérdida de su orientación espacial; se trata de células que se han detenido o desviado de su proceso de maduración, por lo que se parecen mucho a la CT de la que provienen, y que evidentemente no respondieron a los controles de crecimiento y diferenciación. En consecuencia hay tumores con células que se reproducen más de lo debido, pero son muy semejantes a las adultas normales, otras presentan cambios moderados pero aún se les reconoce y por ello se les denomina moderadamente diferenciadas y algunas imposibles de identificar con el tejido normal y son en consecuencia pobremente diferenciadas o anaplasicas.

Por *metaplasia* (Gr. *Meta* = después, más allá) se entiende la presencia de células adultas bien diferenciadas, pero *ajenas* al tejido en donde se encuentran. Se presenta en tejidos que recubren las superficies externa e interna del organismo (epitelios) o los del tejido conectivo (mesenquima). Puede resultar por ejemplo, del estímulo nocivo persistente sobre un epitelio, como es el caso del humo del cigarro en fumadores sobre la mucosa bronquial, o la acción corrosiva del ácido gástrico sobre el esófago en sujetos con reflujo gastroesofágico. En los primeros se considera como premaligna cuando se encuentran ciertos marcadores en focos de metaplasia escamosa entre el epitelio columnar normal. En la segunda, en la llamada metaplasia de Barret (1903-1979) en la cual en el epitelio escamoso esofágico aparecen focos de epitelio glandular semejante al intestinal, se le asocia al cáncer y se ha establecido la ruta metaplasia-displasia-cáncer. La lesión llamada *leucoplaquia*, consistente en focos de metaplasia escamosa localizados más allá de un centímetro de la unión mucocutánea del ano, entre el epitelio columnar del recto, preocupa por su potencial de malignidad y no es rara en los llamados carcinomas adenoescamosos y en los adenoacantomas (pólipos colorectales). En casos de metaplasia mesenquimatosa (tejido conectivo) como la del ojo, hueso, cartílago o tejido adiposo, por lo menos hasta el momento, es menos evidente su asociación con lesiones malignas ulteriores. De lo anterior se desprende que hasta, en algunos tejidos no se le asocia a problema maligno y en otros es considerada como francamente peligrosa.

No se sabe con certeza que le ocasiona; desde luego hay que pensar que las CT de “reserva” reciben instrucciones distintas, seguramente por los estímulos generados por las “agresiones” para las que no están preparadas, ni los mecanismos muy específicos que inician un ciclo celular orientado hacia otros propósitos. En los casos de los de la metaplasia de Barrett, como ya se mencionó actualmente se tiende a aceptarle como lesión premaligna, seguida de displasia y

después de adenocarcinoma del esófago, en el caso de la bronquial, se considera conveniente el inicio de la quimio prevención por el temor a su progresión hacia la malignidad.

Aunque el término *pleomorfismo* (Gr. *pleiōn* = más), se emplea para describir la diferentes formas de un organismo (por ejemplo las bacterias), de especies, así como a la propiedad de los fluidos de poder cristalizarse de dos formas; en citomorfología se le usa para describir la variación en *forma* y *tamaño* de las células, o sus núcleos, ya que en los tumores algunas son muy grandes y de diferente forma o con núcleos hiper cromáticos. Claro, si bien esto es característico de lesiones malignas, también se presenta en algunas benignas como los paragangliomas, lo que a menudo dificulta identificar la naturaleza de la lesión.

Al término *displasia* (Gr. *dis* = malo), se le puede definir como una anomalía en el desarrollo y se emplea en más de 30 padecimientos, muchos de ellos de naturaleza congénita. Si embargo en relación a la cito patología, generalmente se emplea para describir alteraciones en el tamaño, forma y organización de las células adultas, es decir en las lesiones displásicas hay poca uniformidad en la apariencia de las células y la orientación de las mismas es abigarrada, es decir, muy diferente a las del tejido normal. Es conveniente recordar que, aunque inconscientemente se le acepte como una lesión premaligna, esto no es universal, como es el caso de la displasia fibrosa del hueso, la también ósea asociada a inmunodeficiencias o la que afecta a la diáfisis de los huesos largos. La que se describe en el ventrículo derecho del corazón, se caracteriza por la sustitución del miocardio por tejido adiposo o fibroso; en la focal de la corteza cerebral se encuentran neuronas displásicas y heterotópicas, con alteraciones de la laminación cortical constituyendo un foco epileptogénico.

En los **epitelios** la cosa cambia y el desarreglo arquitectónico refleja un verdadero “desorden tisular” que tiene otras connotaciones, por ejemplo en la orofaringe y el esófago, la *displasia escamosa*, es considerada como una lesión precursora del carcinoma, lo mismo sucede con la que se encuentra en el epitelio bronquial, sin embargo, el hecho de que se encuentre no significa que irremediamente deban evolucionar a lesión maligna, y si no ha abarcado el espesor del epitelio, hay posibilidades de que desaparezca siempre y cuando se elimine lo que le ocasionó (por ejemplo el humo del cigarro). La *displasia glandular* del esófago en caso de reflujo gastroesofágico es muy frecuente (del 10 al 12% de quienes tienen síntomas) y lo mismo sucede en los pólipos adenomatosos de otras partes del aparato digestivo.

El ideal de poder localizar lesiones precursoras del cáncer, y con el tratamiento respectivo interrumpir su historia natural **antes** de la invasión, se cumple con excelencia en las lesiones del cuello de la matriz (cervix). La descripción por primera vez en 1886, de lo que podría haber sido un *carcinoma in situ* o en términos actuales una *neoplasia intra epitelial* (NIP) **grado 3**, alertó sobre la posibilidad de que su búsqueda específica, podría abatir la gran mortalidad de este padecimiento, el que se diagnosticaba cuando la mujer sangraba abundantemente o presentaba dolor intratable y masas vaginales fungantes. Con los trabajos pioneros

de Babes (1859-1937) y Papanicolau (1883-1962), que introdujeron el concepto de la “citología vaginal” en 1926, se inició la era del diagnóstico temprano y la posibilidad del establecer programas de rastreo en grandes núcleos poblacionales, con el objeto de identificar las lesiones precursoras de un cáncer epitelial; pronto este recurso se constituyó en el elemento más importante para la prevención de cáncer del cérvix, al detectar lesiones displásicas y tratarlas adecuadamente. La “citología exfoliativa” en esputo, líquidos y frotis es sin duda un elemento indispensable para la práctica de la medicina. Con el tiempo la clasificación de Papanicolau ha tratado de perfeccionarse y en lo que a patología del cuello de la matriz se refiere, se tiende a emplear con más frecuencia la terminología del llamado Sistema de Bethesda buscando con ello entender más el comportamiento de las neoplasias cervicales.

Hay que tener en cuenta, que existen datos suficientes para poder asegurar que en algunos casos de cambios displásicos, no hay pérdida de las llamadas “moléculas adhesivas” con lo que se impide la exfoliación de células enfermas, y en consecuencia algunas mujeres se encuentran en altísimo riesgo de ser portadoras de una lesión seria, y no detectarse por este método, aunque pueden ser evidentes con la aplicación de ácido acético en el cérvix lo que las hace visibles a través de la exploración vaginal directa y permitir la biopsia dirigida de ellas.

Como ya se señaló existen diversos grados de displasia, sin embargo cuando los cambios estructurales son muy acentuados, pero sin comprometer la capa basal a pesar de afectar el espesor del epitelio, se emplea el término de *carcinoma in situ* describiendo con ello una neoplasia maligna en etapa de preinvasión (NIP-3).

Se desprende de lo anterior que existen nuevas alternativas de clasificación y nomenclatura, con las que el clínico debe familiarizarse invitándose al dialogo continuo entre los cirujanos y los anatomopatólogos, sin embargo el “Papanicolau” o “citológico” siguen siendo un recurso extraordinariamente útil en la identificación de lesiones displásicas epiteliales, que no necesariamente evolucionarán a cáncer, si se elimina la causa que les dio origen.

Tumores benignos.

Seguramente ha quedado claro que los tumores, finalmente son el resultado de la “indisciplina celular” que les lleva a dividirse y multiplicar. La temible palabra “**cáncer**” se emplea para describir a una neoplasia que al crecer, *invade y destruye* a las estructuras vecinas y que en cuanto afecta a los vasos linfáticos y sanguíneos lanza “*semillas*” (**metástasis**, Gr. *Meta* = más allá *stasis* = quedar) hacia distintas áreas corporales en un proceso de *invasión a distancia*, por ello son de índole pernicioso o malignas. Actualmente, se acepta que quizá esto también suceda por la misma alteración en el ADN de las células troncales similares, ubicadas normalmente en otros sitios.

Sin embargo no todas las neoplasias o tumores lo hacen, algunas crecen en un solo sitio, llegando a alcanzar gran tamaño pero sin *invadir* ni *destruir* ni *sembrar* a distancia, las células que le conforman: por esa “*virtud*” se han denominado tradicionalmente como *benignas*. En estas tumoraciones, aunque las

células se han indisciplinado, conservan algún orden y con mucha frecuencia su estructura celular es *idéntica* a la del tejido que les dio origen, es decir están **“bien diferenciadas”** y a menos que el patólogo tenga una información adecuada de donde proviene, podría diagnosticar una pieza no como un tumor sino como tejido normal.

La apariencia celular se ha considerado como muy importante en la diferenciación entre ambas lesiones, pero esto no siempre es real, por ejemplo el nevo fuso-epitelioideo descrito por Spitz (1910-1956) en 1948, es extraordinariamente difícil de distinguir del melanoma maligno, sin embargo actualmente al incorporar a los métodos histológicos tradicionales, el empleo de inmunotinciones mediante la cual se identifican anticuerpos como el MIB-1 en el 35% de células histológicamente “benignas” pero que forman parte de un tumor “Spitzeloideo” maligno, en contrario el 13% de algunos tumores de Spitz “con potencial maligno incierto” a pesar de la morfología sumamente alterada, no tienen MIB-1 y no se consideran cancerosas. De esto se desprende que con herramientas como esta es posible hacer un diagnóstico preciso y establecer la terapéutica adecuada a pesar de la morfología tradicional, y este ejemplo objetivo hace evidente que en ocasiones no es tan simple establecer la diferencia entre benigno o maligno.

Al crecer, ocasionan compresión del tejido circundante y esto produce atrofia por presión creando una “cápsula” bien definida, sin células en el espesor de la misma y que permiten al cirujano un plano de disección muy útil, sin embargo no todas las lesiones benignas están encapsuladas, por ejemplo hay algunos papilomas cutáneos o intestinales que no lo son; igualmente hay lesiones malignas con cápsula, pero a diferencia de las anteriores esta tiende a ser invadida por las células cancerosas.

Las neoplasias benignas crecen muy lentamente o permanecen muchos años sin cambio, seguramente porque funciona adecuadamente la “inhibición por contacto”, sin embargo algunas llegan a tener una velocidad de crecimiento mayor que ciertas lesiones malignas. La dependencia hormonal en ocasiones determina su aumento de tamaño, y el cese de producción ocasiona atrofia, como sucede con los miomas uterinos que tienden a crecer durante el embarazo, pero que en la menopausia se hacen pequeños y llegan a calcificarse.

Aprovechando el ejemplo, los cirujanos de tórax conocen bien una patología denominada “leiomiomatosis benigna metastásica”, caracterizada por la presencia de múltiples leiomiomas en el parénquima pulmonar, de mujeres que han padecido el problema a nivel de útero, estos son sensibles a la estimulación hormonal e histológicamente son indistinguibles de su contraparte uterina, lo que hace pensar que hasta estas lesiones uterinas “benignas”, son capaces de metastatizar, también se les encuentra en la base del cráneo y dentro del canal raquídeo. Esto nos lleva a plantear dos posibilidades, una que algunas benignas si puedan “enviar semillas a distancia” y otra que sea “multicéntricas”, como sucede frecuentemente en individuos con múltiples lipomas o neurofibromas, es aconsejable tener en mente ambas posibilidades. Otro ejemplo es la endometriosis, enfermedad compleja y misteriosa que afecta a varios primates (entre otros a las mujeres), caracterizada por encontrarse implantes ectópicos de endometrio.

Hay lesiones malignas, que aumentan de tamaño muy lentamente lo que lleva al error de considerarle benignas y retrasar el manejo adecuado; estas cuando se deciden a crecer, lo hacen a tal velocidad que en poco tiempo llegan a duplicar su tamaño y a originar metástasis, otras dan tumores secundarios *sin* cambiar de tamaño, situación relativamente común en algunas neoplasias malignas de los anexos cutáneos. También es posible que lesiones benignas se transformen en malignas, aunque evidentemente siempre quedará la duda si la naturaleza era cancerosa desde su aparición, otras como el hemangiopericitoma orbital, que es “benigno” y se comporta como tal si se extirpa en su totalidad, se convierten en malignas si se deja algún remanente. El queratoacantoma cutáneo a veces, durante las primeras cuatro semanas de su aparición, crece de manera verdaderamente alarmante, para que repentinamente se detenga, y varios meses después haya desaparecido espontáneamente, sin embargo en ocasiones se transforma en carcinoma metastático; se le ha considerado como un “cáncer que aborta” (¡aunque ocasiones no lo haga!).

De acuerdo a su localización, los tumores benignos se comportan al crecer como “malignos”, en el sentido de crear por su volumen compresión de estructuras vitales como sucede en los retrooculares o los localizados en el tallo cerebral.

De todo lo anterior, se considera determinante que el cirujano invariablemente aborde con toda seriedad a las lesiones tumorales sin olvidar el estudio anatomopatológico de la pieza.

Actualmente, los nuevos recursos diagnósticos de imagen, que permiten la visualización de áreas anteriormente inaccesibles a la exploración clínica, han obligado a acuñar el término “incidentaloma”, para designar a neoplasias que se encuentran accidentalmente, por ejemplo por medio del ultrasonido (US), tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM), en órganos internos y sin que exista manifestación clínica alguna. En estas circunstancias, el abordaje debe ser serio y extraordinariamente responsable.

Nomenclatura.

Para designar a las neoplasias benignas se recurre a las células que le dieron origen, a su apariencia microscópica o a su morfología macroscópica. Así por ejemplo cuando se emplea el tipo de célula, se añade el sufijo *oma* al antefijo celular, por ello al de origen muscular se llama *mioma*. De acuerdo a sus características microscópicas, por ejemplo para denominar un tumor benigno de origen glandular o endócrino se emplea el término *adenoma*. Cuando se trata de una masa que se proyecta hacia la luz de una víscera hueca, se llama *pólipo* si es benigno, (de ser maligno deberá denominarse cáncer de apariencia polipoide, pólipo canceroso o pólipo maligno); cuando se trata de salientes o protuberancias de la piel o las mucosas, se llaman papilomas.

Algunas neoplasias tienen un comportamiento errático difícil de predecir, estos son en consecuencias tumores de “potencial maligno indeterminado”, limítrofes (*borderline*) o de “potencial maligno incierto”, como son los tumores perivasculares epiteloideos. Para fines prácticos es preferible manejarlos agresivamente desde el punto de vista quirúrgico (resecciones con bordes amplios), que ser conservador y el seguimiento debe ser permanente y muy cuidadoso.

Tumores malignos.

“El objeto de toda ciencia, sea natural o psicológica, es coordinar nuestras experiencias y llevarlas hacia un sistema lógico” Alberto Einstein (1879-1955).

En estos, la disciplina celular se ha perdido del todo, y estas se dividen y multiplican desordenadamente, dotadas de la temible capacidad de *invadir* tejidos circunvecinos, substituyendo los parénquimas normales por células cancerosas; cuando se ponen en contacto con los vasos principalmente las venas y los linfáticos destruyen su pared y les invaden siendo arrastradas por el torrente sanguíneo o linfático, hacia sitios distantes de la lesión original, las ya mencionadas metástasis tienen idénticas capacidades de crecimiento e invasión vascular y linfática, en poco tiempo comprometen órganos vitales lo que lleva a la muerte. Resumiendo de una manera simple, para que aparezca un tumor maligno, se requiere primero que una célula normal se “transforme” en maligna, después que esta se “divida y crezca” sin control, que invada a los tejidos vecinos y finalmente que se disemine y reproduzca a distancia, a través de sus metástasis.

Como se mencionó anteriormente, los tumores malignos no son exclusivos del humano, afectan a otros vertebrados y anfibios, así como a las plantas, aves peces y son particularmente frecuentes en ratones, lo que ha sido por demás benéfico, ya que en el laboratorio estos roedores, constituyen excelentes sujetos de estudio de este problema.

Las causas.

El cáncer se conoce desde el origen mismo del ser humano, Hipócrates le denominó “carcinoma” (Gr. *Karcinos* = cangrejo), pero el avance más significativo sobre las posibles causas se ha dado de mediados del siglo XX a nuestros días, aún así antes de adentrarse en explicar las “causas conocidas”, el lector debe estar alerta sobre la posibilidad, de que en el futuro, quizá no muy lejano, mucho de lo aquí consignado sea descartado, o por lo menos modificado de manera importante.

Un tumor está constituido por billones de células, pero todas son descendientes de una ya sea troncal o somática bien diferenciada, que deja precisamente de diferenciarse (en esto hay discusión permanente) y que por el código genético alterado, tuvo un crecimiento desordenado, escapando a los controles ya señalados con anterioridad. Esto *debe*: ser ocasionado por algún daño al ADN, suceder durante la división celular y ser inducido por algo en el medio ambiente (químicos, radiaciones, virus) o por herencia.

Sea lo que sea, el daño en la reproducción celular se transmite a la progenie **indefinidamente**. Desde luego quizá no sea tan simple el asunto y se requieran de varios “accidentes” que afecten al ADN antes que la célula se transforme en cancerosa, es decir toma tiempo, por lo que se acepta que el estímulo a la carcinogenesis debe perdurar meses o incluso años.

Es obvio que la transformación de una célula normal a una cancerosa con capacidad de dar metástasis, requiere de múltiples cambios genéticos y epigenéticos. En conjunto, deben existir por mecanismos que permitan que esos cambios se

transmitan a la progenie de la célula maligna. Estos básicamente son la mutación heredada, una mutación somática, y la metilación del ADN celular.

Las células normales siempre se enfrentan a tres decisiones: proliferar (división celular), diferenciarse (propiedades específicas) o morir (apoptosis). Estas se coordinan a través de sólo 100 de los cientos de miles de genes que constituyen el genoma humano. Entre esos 100 hay dos grupos, los que estimulan y regulan el crecimiento celular (protooncogenes) (Gr. **Onkos** = masa, tumor) que son *genes normales* y los que le inhiben (antioncogenes) también *normales y necesarios*.

Los protooncogenes participan en diferentes etapas vitales del crecimiento celular normal, cualquier cambio en la secuencia de su ADN le convierte en *oncogene* que es el material genético con la habilidad de producir cáncer. Esta “oncogénesis” se genera por tres posibles mecanismos; uno como el que ocasiona la luz ultravioleta o algunas sustancias químicas, consistente en alteración de una base de nucleótidos, otra como sucede en muchas variedades de leucemias y linfomas por *traslocación*, por medio de la cual el segmento de un cromosoma que contiene un proto-oncogene se fragmenta, perdiendo con ello su capacidad de regulación del crecimiento celular (la porción desprendida habitualmente se “pega” a otro cromosoma), y una tercera común en portadores de cáncer mamario o neuroblastomas, llamada *amplificación* con el incremento de copias del proto-oncogene.

Las mutaciones en los proto-oncogenes, y su consecuente transformación en oncogenes, ocasionan crecimiento celular excesivo haciendo que las células estén activas cuando debería estar descansando; se han identificado unos 60 en el humano.

Si la mutación se da sobre los antioncogenes, que son los genes *antiproliferación*, se eliminan las barreras al crecimiento celular, por lo que este continúa indefinidamente sin periodos fisiológicos de descanso.

La célula normal cuenta con mecanismos para reparar el daño al ADN mediante “*genes reparadores*” que identifican y eliminan las alteraciones que se presentan durante toda su vida. Si esto falla, las mutaciones se acumulan, y el ADN dañado se pasa a las células hijas lo que ocasiona algunas neoplasias malignas.

En condiciones normales, cuando los mecanismos celulares identifican la presencia de daño en el ADN, la división celular se detiene hasta que el problema se corrige pero si este es masivo, entonces se activa el programa de “suicidio celular” o apoptosis lo que elimina el problema, sin embargo cuando se impide su puesta en marcha, se prolonga la vida celular y por ende un acúmulo de ADN defectuoso en las descendientes, lo que contribuye a la carcinogénesis. Ahora se sabe que probablemente el gene denominado *p53* (“**Guardián del Genoma**”) que se denomina así por el peso molecular de su proteína (53 kilo daltones), se encuentra “invernando” en toda célula normal, para despertar cuando se detectan datos de carcinogénesis, y acelerar la apoptosis, actuando en consecuencia como un potente agente anticanceroso.

En resumen, actualmente se considera que las llamadas “causas moleculares del cáncer” son las alteraciones genéticas del ADN que impacta en las fases del ciclo celular y en alteraciones en la muerte programada. Incluso se ha considerado la posibilidad de “carcinogénesis transgeneracional”, mediante la cual la exposición

de las células germinales de alguno de los padres, a por ejemplo radiaciones o sustancias químicas, resulte en daño en el mensaje genético de éstas, el que puede ser transmitirlo a los descendientes, y estos sufrir lesiones malignas que los ascendientes *nunca padecieron*.

En fin, existen lagunas importantes y como ya se mencionó es muy posible que en el futuro a la luz de nuevos descubrimientos muchos conceptos presentes sean modificados. De lo que no hay duda, es que el desarrollo de una neoplasia maligna depende de la modificación en las características del ciclo celular, lo que lleva a transformación morfológica y funcional de la progenie haciendo que se reproduzca desordenadamente, que adquiera capacidad de invasión y que al no “suicidarse” espontánea y oportunamente de acuerdo al código genético normal, crezca sin control alguno.

La diseminación.

Una de las diferencias sustanciales entre las neoplasias benignas y malignas es que las segundas tienden a diseminarse. A medida que el tumor progresa, su malignidad se acentúa, y las células cancerosas desarrollan la “habilidad” de invadir a los tejidos circunvecinos normales, y de formar crecimientos a distancia del sitio original (metástasis). Los mecanismos moleculares que hacen posible este serio fenómeno aún no se entienden del todo, pero se considera fundamental que para que esto ocurra, se debe alterar la adhesión intercelular, degradarse la matriz extracelular y se formen nuevos vasos. Durante la migración, las células tumorales se tienen que desplazar a través de matrices intercelulares para lo que requieren además de proteasas, de un cambio en su forma volviéndose “ameboideas” con pseudo elongaciones, que permitan que su paso a través de espacios muy estrechos, es decir que se vuelvan muy adaptables.

Es evidente en consecuencia, que el comportamiento de cualquier tumor maligno es inherente a la composición celular y a la matriz en que se encuentra.

Invasión directa.

Es la primera forma de diseminación, y como premisa se inicia en cuanto las células tumorales traspasan la membrana basal e infiltran los tejidos circundantes, (en algunas ocasiones a pesar de existir múltiples metástasis es imposible encontrar la llamada lesión primaria).

Es conveniente recordar que las neoplasias malignas, no son sólo un acúmulo de células tumorales, ya que tienen en su interior tejidos “normales”, al que en conjunto se denomina “estroma tumoral”, entre el que se encuentran los vasos que le nutren.

Un tumor, tan sólo puede crecer de uno a dos milímetros sin necesidad de contar con nuevas fuentes de aporte sanguíneo, más allá de eso, requiere de la generación de nuevos capilares es decir de la neo vascularización mediante *angiogénesis* (Gr. *angeion* = vaso + *génesis* = producción, generación)

La angiogénesis es literalmente una cascada de acontecimientos, en la cual las células endoteliales maduras son estimuladas para proliferar y emigrar, formando nuevos vasos.

Es un acontecer fisiológico y autolimitado durante el desarrollo embrionario, el ciclo menstrual, la respuesta inflamatoria y los mecanismos de reparación tisular, también se sabe que los tejidos hipóxicos pueden secretar factores angiogénicos para inducir el crecimiento capilar, como sucede durante la cicatrización, en donde el acúmulo de colágena crea un área de hipoxia que a su vez estimula la neoformación de vasos.

La *angiogénesis patológica* es característica en algunas enfermedades como la diabetes, la psoriasis y la artritis reumatoide, y en el caso de los tumores es indispensable para el crecimiento inexorable de la masa celular, que ocasiona una demanda ininterrumpida de irrigación sanguínea a través de la formación de capilares. Para ello las células malignas producen continuamente sustancias angiogénicas como los factores de crecimiento del endotelio, y de los fibroblastos, lo que requiere de su cambio hacia a un “fenotipo angiogénico”.

También participan los factores de la coagulación y de la fibrinólisis a través del factor tisular, la trombina y los receptores de uroquinasa, así como las plaquetas con su factor de crecimiento endotelial y el propio endotelio que produce factores tales como el de crecimiento de los fibroblastos y el semejante a insulina.

La *angiopoyetina 1* ayuda a la maduración, favoreciendo la canalización de los tubos endoteliales de neoformación y la integración a sus paredes, de músculo liso y pericitos. Este fenómeno es semejante, pero no igual, a la angiogénesis indispensable para la reparación tisular normal, ya que en esta el fenómeno cesa espontáneamente en cuanto se logra el objetivo, a diferencia de la tumoral en la cual es *persistentemente continuo*.

Los vasos que se forman son anormales, permeables, con sacos ciegos y flujos reversibles e intermitentes lo que explica porque en los tumores, a pesar de tener más vasos, el aporte de oxígeno y de medicamentos es mucho más pobre que los tejidos normales. Se han identificado factores de crecimiento que ocasionan angiogénesis linfática (linfangiogenesis) pero aún no está del todo claro que papel tienen en el desarrollo de metástasis ni si juegan algún papel pronóstico.

De todo lo anterior se entiende con facilidad porque actualmente se buscan afanosamente recursos terapéuticos contra el cáncer basado en la inhibición de la angiogénesis.

Otro mecanismo muy importantes y quizá determinantes para la invasión local depende de unas enzimas degradantes de proteínas denominadas *métalo proteasas de la matriz* (MPM) que pertenecen a la familia de unas ≥ 23 proteínas llamadas endopeptidasas, que son zinc dependientes y productoras de inhibidores tisulares. Además también intervienen las integrinas, moléculas que actúan sobre la adhesión celular.

Fenómeno igualmente relevantes en la diseminación tumoral es la degradación de la matriz extracelular (ME) que rodea a la superficie del tumor, proceso en el que también participan las metaloproteinasas ocasionando una alteración en el balance entre las adhesinas celulares, la propia ME y la proteólisis sobre la superficie celular.

Recientemente, se ha dado relevancia a los mucopolisacaridos de la superficie celular como reguladores del crecimiento de las células normales y cancerosas. Se trata de azúcares complejos que al parecer tienen un papel muy importante en la

señalización parácrina (intercelular) mecanismo por el cual modulan en crecimiento de los tumores malignos.

Con alguna frecuencia después de la resección quirúrgica de una lesión primaria no es raro encontrar “recidivas” en el lecho quirúrgico, sobre la cicatriz o en sitios como anastomosis gastro-enterales. Esto evidencia la invasión “indetectable” de células cancerosas aún cuando los bordes quirúrgicos sean considerados como libres de tumor. Siempre queda la duda de si ya existían células malignas que el patólogo no pudo reconocer, o si el cirujano inadvertidamente “sembró” algunas tumorales, mediante sus manos o sus instrumentos, o si ya existen ahí células dañadas troncales o somáticas, que fatalmente serán convertidas a malignas al fallar los mecanismo de autocorrección o de apoptosis, en el llamado lecho quirúrgico o en cicatrices con “apariencia” normal meses o años después.

Desde luego, aún se tienen problemas para explicar del todo la diseminación directa, y más aún para explicar el comportamiento de ciertos tumores como los que se originan en la piel o la mucosa oral, los cuales rara vez se diseminan a distancia, o que cuando lo hacen ya son lesiones extraordinariamente deformantes. Los cerebrales por ejemplo, desde su aparición son localmente invasivos y muy poco circunscritos, encontrándose en la zona limítrofe entre el tumor y el tejido cerebral normal, astrocitos reactivos, axones, vasos sanguíneos y microglia, no siendo fácil diferenciar una reacción inflamatoria de la infiltración maligna.

Invasión a distancia.

“Vamos a hablar del Príncipe Cáncer, señor de los pulmones, varón de la próstata, que se divierte arrojando dardos, a los ovarios tersos, a las vaginas mustias, a las ingles multitudinarias”

J. Sabines (1926-1999)

En 1889, el cirujano inglés Stephen Paget, publicó su reporte “Distribución de los crecimientos secundario en el cáncer del seno”. En el, Paget proponía la teoría de la *semilla* y el *terreno* (tierra de cultivo). 120 años después, sigue siendo vigente. La “semilla” actualmente se le conoce con diferentes nombres como célula progenitora, iniciadora, troncal cancerosa o metastásica. El “terreno fértil”, son los factores del huésped, el estroma, o el microambiente del órgano. Independientemente de la terminología, actualmente nadie duda de que tiene que existir un “diálogo maligno” entre las células tumorales y los tejidos receptores.

La aparición de metástasis, es un mecanismo complejo que incluye la migración de las células del sitio primario hacia lugares distantes y anatómicamente diferentes. Lo puede hacer ya sea invadiendo al sistema vascular (vía hematógica y/o linfática ¿embolización?) o desprendiéndose del tumor primario e implantándose en varios sitios de una cavidad serosa (sembrado).

Vía hematológica.

Para ello requiere: invadir los vasos locales (generalmente prefieren a las venas ya que sus paredes son más delgadas y tienen baja presión), penetrar sus paredes

alcanzando el torrente sanguíneo, “esquivar” a las posibles defensas hemáticas, sobrevivir a través del torrente sanguíneo, adherirse al endotelio de los vasos del órgano receptor, penetrar nuevamente la pared vascular en sentido contrario, dirigiéndose hacia el parénquima blanco y finalmente colonizar y proliferar, después de generar la angiogénesis necesaria para su sostenimiento.

Evidentemente es un proceso multifactorial, seguramente regulado por muchas moléculas y precedido de cambios muy complejos de orden genético y epigenético, pero una vez que se pone en marcha cuando las células malignas del primario se dirigen hacia los vasos hemáticos y a los linfáticos y les invaden. Cuando eso sucede, el pronóstico se vuelve sombrío (incluso la cuenta de microvasos de neo formación ha sido considerado como factor pronóstico). La invasión de los vasos sanguíneos se asocia obviamente con más frecuencia, a las metástasis distantes. La de los linfáticos afecta a los nódulos regionales, pero innegablemente, ambas son igualmente serias. Curiosamente algunos tumores tienen “preferencia” por uno de los dos, así por ejemplo los carcinomas colorectales y gástricos invaden en estadios tempranos a los linfáticos y afectan a los ganglios vecinos, a diferencia de los hepatocelulares que se asocian con metástasis a distancia desde el inicio.

Aún no es posible explicar claramente porque, ciertos tipos de neoplasias malignas como por ejemplo los de mama, riñón o próstata “prefieren” afectar a los huesos, ya que las características anatómicas (drenaje venoso) o funcionales no son suficientes para explicarlo, ni porque los pulmonares afectan frecuentemente a las glándulas suprarrenales. Tampoco es fácil comprender, porque otros sitios como el bazo o los músculos estriados, a pesar de estar extraordinariamente irrigados, son territorios rara vez afectados por siembras secundarias, ¿podrían ser acaso porque les faltan algunos receptores específicos?

El 8% de las neoplasias malignas ocurren en mujeres embarazadas, y de ellas 1 entre 1000 las padecen. Las metástasis placentarias son raras, se han encontrado en casos de fetos con neuroblastoma (origen fetal) y con más frecuencia (pero no mucha) en placentas de mujeres gestantes con melanoma y rara vez en aquellas con cáncer mamario u otros. Las metástasis transplacentarias, con afectación fetal son poco frecuentes pero no inexistentes, en particular en melanoma. Por ello es aconsejable estudiar histológicamente a las placentas de mujeres portadoras de cáncer, particularmente en aquellas con diseminación concomitante a otros tejidos; en caso de que esté afectada, el producto deberá considerarse como en alto riesgo, y actuar en consecuencia con suma cautela ante lo difícil de la situación y la falta de experiencia colectiva.

Sembrado.

La implantación de células neoplásicas desprendidas de la superficie tumoral, no es rara ni debe extrañar porque finalmente existe un problema de adhesión celular, particularmente sucede en la cavidad peritoneal y con poco menor frecuencia en la pleural, el espacio subaracnoideo, el pericardio y las articulaciones. El que crezcan estas células libres, dependerá de su interacción con el medio ambiente y del comportamiento biológico, pero su presencia no es rara ya que es bien conocido por ejemplo que en lavados peritoneales en sujetos **sin** otras lesiones

secundarias, es posible aislar células malignas que sobreviven ahí libremente aún *sin* vascularización, de hecho este recurso ha sido empleado para determinar el estadio y pronóstico. También se han descrito siembras “quirúrgicas” como las ocasionadas por una aguja de biopsia, la introducción de aparatos de visión directa para diagnóstico y estadificación, la aereolización al insuflar, etc. Si hay sospecha de cáncer vesicular, la pieza no se debe extraer por laparoscopia, y si el hallazgo es posterior a la colecistectomía laparoscópica, se ha recomendado una “amplia remoción quirúrgica del puerto de extracción”. El cirujano puede hacer siembras con sus manos e instrumentos, por lo que debe manejar el campo quirúrgico como si este estuviese “contaminado” por células tumorales. Las metástasis de tumores del cerebro son raras, pero no tanto debido a que sean células cancerosas muy peculiares, sino porque el paciente fallece antes que se de la diseminación; a pesar de ello hay más de 280 casos reportados en la literatura mundial. En cuanto el neurocirujano “viola” la privacidad de la cavidad craneal, estas pueden invadir la herida quirúrgica, además son capaces de implantarse en el peritoneo si se coloca una derivación ventrículo-peritoneal sin filtros, o en otros sitios en sujetos con derivaciones ventrículo-auriculares.

Una circunstancia característica de las siembras serosas, es que son capaces de cubrir literalmente todas las superficies, sin penetrar a los parénquimas viscerales.

El papel de las *células troncales* aun está por definirse. Ha sido postulada la teoría de que el “primer impacto”, que lleva a la alteración genética y cambio de fenotipo celular hacia el cáncer, y que además determina su potencial invasivo, no es sobre las somáticas sino sobre las CT. Se ha sugerido que si los afectadas, son muy tempranas, darán origen a tumores que metastatizan mas tempranamente (carcinoma de células pequeñas), si son un poco más maduras originarán neoplasias de lento crecimiento y menos potencial metastático, y si son “tardías”, además de crecer a lo largo de varios años, rara vez darán metástasis (carcinoma basal de la piel). Este es actualmente un importante campo de investigación.

También ahora se sabe, que aún dentro de un mismo tumor, no todas sus células tiene la “habilidad” para formar tumores. De hecho, le evidencia sugiere que sólo una minoría tienen esa despreciable capacidad. A estas de les ha denominado “*células troncales cancerosas*” (“cancer stem cells”), de las que provendrían todas las demás que constituyen el grueso del tumor y que tienen un potencial clono génico limitado. Estas células troncales cancerosas (CTC) se han identificado, además de en los casos de leucémicas mielógenas, de las cuales se aislaron inicialmente, en tumores malignos de testículo, cerebro, colon y mama. Obviamente esto es importante, porque si al igual que su contraparte normal, estas CTC no tienen tantas mitosis, eso explicaría porque ciertos tumores son resistentes a la quimio y radio terapia.

También, el lector debe tener presente el término de “micrometástasis”, ya que es evidente que así es como se inicia la invasión a distancia. Estas lesiones microscópicas pueden pasar desapercibidas al ojo del más experimentado histopatólogo, y evidentemente son sub clínicas al ojo del cirujano, lo que explica porque a pesar del entusiasmo inicial de que la resección de un tumor fue total porque “estaba bien delimitado, circunscrito y localizado”, terminen decepcionando al operador y matando en poco tiempo al paciente, del que se dijo tenía buen pronóstico.

Para trasplante de órganos, se descarta como donadores a los portadores de cáncer, con excepción de aquellos que tienen un tumor primario cerebral, sin derivación ventricular hacia peritoneo o aurícula (si la tienen no se aceptan), ya que de ante mano se concede la posible existencia de micrometástasis en los aloinjertos.

Actualmente con el desarrollo de tecnología molecular es posible identificar múltiples marcadores de ADN que se correlacionan con la presencia de las células cancerosas. En poco tiempo seguramente el estudio transoperatorio de las muestras además de cortes y estudio morfológico, obligadamente incluirá la búsqueda de estos marcadores en las células cercanas a los bordes quirúrgicos.

Variaciones en malignidad.

Se sabe con certeza que existen grandes variaciones en los crecimientos tumorales. Por ejemplo los de la lengua se diseminan más rápidamente que los del labio, los de estómago más que los de colon y los del páncreas más que el de la papila de Vater (1684-1751) y estas diferencias no se explica ni por las características histológicas ni por su localización. Tampoco es posible saber con certeza el porque un cáncer de mama, mata a una paciente en unos cuantos meses y otro crece lentamente durante varios años, ni porque un melanoma, después de un periodo de actividad parece detenerse durante mucho tiempo, y súbitamente reinicia su diseminación con resultados fatales. En otras ocasiones, circunstancias del huésped y no del tumor determinan el destino del paciente; por ejemplo el cáncer mamario avanza rápidamente durante el embarazo y la lactación, mientras que en una paciente senil con mama atrófica lo hace lentamente. El neuroblastoma es enigmático ya que puede matar rápidamente, “madurar” a ganglioneuroma o simplemente involucionar. Sin duda se trata de situaciones que aún nos confunden y desconciertan.

Incidencia de los tumores.

La edad es un factor determinante sobre el tipo y el comportamiento del tumor, hay fetos con tumores (neuroblastomas, hemangioblastomas, etc.). Los sarcomas son comunes en la niñez y la adolescencia y los carcinomas tienden a presentarse un poco más tarde.

El sitio de aparición también está muy relacionado con la edad. Así el neuroblastoma adrenal es típico de la infancia, como lo es el hepatoblastoma, el tumor de Wilms (1867.1918) y los tumores de células germinales; en estos casos siempre hay que pensar en la posibilidad de que el problema existiese desde el nacimiento, ya que cuando se les diagnostica habitualmente son masas de gran tamaño. El sarcoma óseo es temible en la juventud, el cáncer tiroideo en los treinta y el de la próstata en la senectud. En conclusión no hay edad en la que no constituya un serio problema. Los de los jóvenes tienen el enorme inconveniente de que como consecuencia del tratamiento pueden presentar otra neoplasia, un par de décadas más tarde.

Variaciones de género.

Muy pocos tumores afectan por igual a hombres y mujeres. Además de las diferencias en los órganos reproductivos, es posible que influyan las actividades

particularmente las laborales, pero esto persiste a pesar de la integración femenina al mercado de trabajo. El cáncer de pulmón si bien sigue siendo más frecuente en varones, se ha disparado entre mujeres asociado al consumo de tabaco, el de tiroides es 4 a 1 más frecuente en ellas, lo que sigue igual a pesar de la mayor incorporación de los varones a las labores domésticas

Diferencias geográficas

Estas deben considerarse como multifactoriales y particularmente ambientales o de hábitos más que a constituciones genéticas de sus habitantes.

Así por ejemplo en la India el cáncer oral se asocia frecuente al hábito de masticar *pan masala* (pasta de tabaco) y la nuez de betel empleada en tintorerías. El cáncer de vejiga en África se relaciona a la infestación de las aguas para cultivo con esquistosoma y el linfoma de Burkitt (1907-1993) o el nasofaríngeo de China se ha asociado a la exposición de virus carcinogénicos. En otros sitios pueden estar relacionados a carcinógenos en la dieta como es el cáncer de estómago en Japón (los japoneses-norteamericanos tienen la misma frecuencia que la población general en su nuevo país) o al ambiente tal como sucede en la soleada Nueva Zelanda con seis veces más muertes por melanoma que en la gélida Islandia. En otros casos simplemente no se tiene explicación por ejemplo para la altísima frecuencia del cáncer de la vesícula biliar en Chile, Japón o la parte norte de la India.

Estados precancerosos y lesiones precancerosas.

A lo largo de este capítulo se ha hecho énfasis en las causas moleculares que producen cáncer, sin embargo entre más de profundiza en ello, más interrogantes surgen y una de ellas es cual es el papel que juegan otros mecanismos que **no** alteran la estructura de los cromosomas **ni** su número, es decir mecanismos **epigenéticos** mediante los cuales se producen cambios mitóticos heredables en la expresión genética, pero que no son causados por la *alteración en la secuencia del ADN*, es decir la información se hereda en base a una *expresión diferenciada* del gen, a diferencia de la genética en la cual la información se hereda a través de la *alteración en la secuencia* en el mismo. Aún no se pueden descubrir los misterios absolutos de estos mecanismos, sin embargo lo más interesante es que pueden ser revertidos por sustancias químicas, los genéticos no. Se originan por la desacetilación de las histonas, que son proteínas simples que contienen muchos grupos básicos solubles en agua de las que un buen ejemplo es la globina de la hemoglobina, lo que resulta en alteraciones en la cromatina. La metilación es muy importante para el desarrollo normal de las células, cuando se vuelve aberrante se produce una capacidad de crecimiento selectiva que resulta ser cancerosa. Como se sabe el ADN de todas las células eucarióticas está “empacado” en la cromatina que está hecha de histonas, cuyas colas ayudan a la organización del cromosoma y a la regulación de genes específicos.

Los nutrientes también pueden participar. Las células normales emplean a la homocisteína como un precursor directo de la metionina para lo que requieren de ácido fólico y cobalamina, las malignas sólo pueden emplear metionina.

Sin duda aún no hay una absoluta claridad sobre estos mecanismos epigenéticos, lo que es real es que la experiencia clínica a lo largo de muchísimos años, nos ha

mostrado que existen y que asociados a los genéticos, nos darán en un futuro no lejano el entendimiento “molecular” completo de muchas neoplasias permitiendo efectuar mejores diagnósticos, establecer pronósticos adecuados, y sobre todo ofrecer mejores tratamientos incluso de naturaleza preventiva.

Es evidente que los daños epigenéticos afectan a muchísimas células si no es que a todas, a diferencia de las mutaciones que se presentan en unas cuantas. Este daño epigenético generalizado crea un “*estado precanceroso*”. Por ejemplo las radiaciones ionizantes afectan al citoplasma de muchas células, aún las no dañadas directamente, lo que sugiere que esta es una alteración no nuclear que origina una expresión tan rápida de los proto-oncogenes, que es difícil explicar sea ocasionada por mutaciones. A la metilización del ADN y las modificaciones al código de las histonas, se agrega la severa alteración estructural de los tejidos.

En neoplasias del colon y el páncreas se han encontrado “promotores de la hipermetilización” y se han identificado muchos otros genes regulados por estos procesos epigenéticos y que se presentan en cánceres de la mama, cerebro, vejiga, esófago, riñón, hígado, pulmón, ovarios, estómago útero, así como en linfomas, leucemias y tumores de la cabeza y el cuello.

Es entendible que cualquier causa que por ejemplo determine metilización progresiva del ADN, predispone a la transformación neoplásica y crea con ello un estado precanceroso, lo mismo sucedería con lesiones severas que alteran la estructura tisular o en ciertos estados carenciales.

Aun hay mucho que entender de esto, pero desde hace muchos años se han conocido algunas situaciones en las que alguna causa se asocia a la aparición de lesiones malignas.

Carcinogénesis industrial.

En el siglo XVIII el versátil cirujano Percival Pott (1714-1788), hizo la primer descripción de neoplasias asociadas al trabajo al determinar que el cáncer escrotal muy común entre los limpia chimeneas británicos se debía al hollín con que se ensuciaban (y seguramente conservaban por mucho tiempo ya que nunca se bañaban). A partir de entonces se conocen un sinnúmero de situaciones que “predisponen” (¿cambios epigenéticos?, ¿estados precancerosos?) al desarrollo del cáncer.

Desde 1775, en el área laboral los ejemplos son legión, tal es el caso del mesotelioma maligno asociado a la exposición a los asbestos y quizás (sin estar probado) a las fibras de vidrio sintéticas, con las que se les ha sustituido, el cáncer pulmonar que en proporciones epidémicas afectó a los trabajadores de las minas de uranio, los angiosarcomas hepáticos de los obreros en contacto con el cloruro de vinilo (relacionado con la producción de hule sintético), las leucemias y los cánceres de piel por exposición a los rayos X, las lesiones malignas de las glándulas salivales en trabajadores expuestos al formaldehído, los solventes y el benceno; las neoplasias cutáneas por exposición al arsénico y las radiaciones nucleares, el cáncer vesical de aquellos expuestos a las anilinas, aminas aromáticas, diesel y la fenacetina. En fin toda una gama de posibilidades, muchas aún desconocidas, o que por razones de estado y de seguridad nacional no se hacen del dominio público, particularmente

países con gran desarrollo tecno-industrial y/o militar. Esto ha llevado al desarrollo de la epidemiología del trabajo y ambiental, que nos ha permitido saber que el cáncer ocupacional varía en incidencia y comportamiento (por ejemplo el del labio que afecta a los pescadores de Newfoundland en el Canadá). Casi todos los que padecen alguna de sus formas tienen varias cosas en común, tales como el que se presentan después de algunos años de exposición a los carcinógenos, incluso ya en el retiro, o desempeñando alguna otra ocupación, como los militares expuestos a la dioxina del agente naranja en la guerra de Vietnam (1955-75), muchos de los cuales, con frecuencia son precedidos por una lesión preneoplásica. Esto obliga a que el cirujano no olvide interrogar adecuadamente a sus pacientes, notifique a registros estatales o nacionales de cada uno de sus casos, evalúe la posibilidad de exposición a agentes reconocidos como peligrosos, y participe activamente promoviendo la incorporación de nueva tecnología en la epidemiología molecular.

Irritación crónica.

Como se mencionó con anterioridad, los cambios epigenéticos contribuyen a la carcinogénesis, y estos se originan entre otras cosas por la irritación continua o en lesiones resultantes en alteraciones anatómicas, lo que favorece la aparición de lesiones malignas. Tal es el caso de la colecistitis crónica litiasica que se encuentra íntimamente asociada al cáncer de la vesícula biliar (entre el 65 hasta el 90% de los casos), de las lesiones esofágicas por cáusticos, en donde el cáncer del mismo incrementa hasta en 100 veces su frecuencia, incluso afectando zonas distales al área de estenosis; de la participación del esmegma en el cáncer peniano (para evitarlo basta con lavárselo frecuentemente), de la asociación de neoplasias sobre cicatrices posvacunales (hasta 45 años después de su aplicación) o de quemaduras y úlceras crónicas.

Recomendamos en base a lo anterior, que el cirujano no olvide estos hechos y por ello siempre efectuó la exploración de las zonas lesionadas aunque no sea motivo de la consulta, ya que esto permitirá reconocer oportunamente lesiones incipientes.

Anomalías congénitas o hereditarias.

La persistencia del uraco, puede degenerar en lesiones mucinosas semejantes a algunas de las ya descritas como lesiones de “potencial maligno incierto”. La falta de descenso testicular (criptorquidia) se asocia frecuentemente a neoplasia testicular, si el descenso quirúrgico es tardío (después de los 11 años de edad) hay mucho mayor riesgo y sucede lo mismo si falla la orquidopexia.

Los cambios epigenéticos al nivel de las histonas, conllevan un mecanismo de almacenamiento y utilización de información que apenas se empieza a entender. Uno de los terrenos más explorados es la asociación de la metilización del ADN en casos de cáncer de colon, en donde la alteración lleva a un estado de inestabilidad epigenética, que se combina con los aspectos genéticos y explica muchas características de la enfermedad, y aunque aún hay mucho por descubrir, el principio evidente es que se altera la expresión genética sin afectar la secuencia del ADN. Por otro lado aunque el 80% de los enfermos de cáncer del colon se consideran

como casos esporádicos, en el 20% se identifica sin lugar a dudas un componente hereditario, siendo el principal factor de riesgo en consecuencia la historia familiar de cáncer del intestino grueso y el antecedente hereditario de síndromes, que cursan con mutaciones específicas en las líneas germinales como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz (1886-1957)—Jeghers (1904-1990) y la poliposis juvenil. Todos ellos requieren obligadamente de vigilancia permanente, ya que en cualquier momento pueden desarrollar una neoplasia maligna colónica o extraintestinal.

El cáncer de mama es otra entidad ideal para ejemplificar la casi absoluta asociación entre cambios epigenéticos y las alteraciones genéticas. El factor de riesgo más elevado que tiene una mujer de padecer cáncer del seno además de la edad (mayor de 50 años), es el antecedente de familiares femeninos en primero o segundo grado que le hayan padecido, aunque solo el 20% lo tienen; se considera que este es producto de la presencia de genes alterados de “baja penetración” y de factores ambientales que influyen en el desarrollo de la neoplasia. Sólo del 5% al 10% de mujeres con neoplasia maligna pueden clasificarse dentro del grupo del llamado “cáncer mamario hereditario”, que se ha asociado al parecer de manera excesiva a mutaciones en los genes BRCA1/2, pero que en la actualidad tiende a asociarse más a una hipersensibilidad de las células mamarias inmaduras durante la pubertad. Precisamente, la influencia de las mutaciones sobre otros genes como el PTEN, fueron la causa de que la Sra. Raquel Cowden, padeciera de cáncer mamario y del tiroides así como papilomas en los labios y en la boca entre otras cosas (síndrome de Cowden).

Ya se mencionaron con anterioridad a los genes supresores de tumor cuya función es la de controlar la proliferación celular, entre ellos se encuentra el *p53* (*Guardián del Genoma*) que es multifuncional, y cuando es inactivada induce detención del ciclo celular, apoptosis y envejecimiento celular, aceleración de mutaciones somáticas, y claro cuando falla, ocasiona una inusual susceptibilidad al cáncer en general, que llega a afectar al 75% de los varones y al 100% de las mujeres, haciendo la diferencia en estas últimas la lesión mamaria presentándose antes de los 35 años de edad. Esta alteración se conoce como síndrome de Li-Fraumeni, y en los tiempos actuales este tipo de padecimientos no sólo condicionan dificultades de manejo sino incluso obliga a enfrentar problemas psicológicos y éticos.

El retinoblastoma es un tumor relativamente raro (1 en cada 20,000 niños), pero la identificación del *gen supresor* de este tumor (*pRb*), sin duda ha sido uno de los grandes avances en la investigación del cáncer y de acuerdo a su presencia o ausencia, se puede clasificar a este tumor como hereditario, familiar, esporádico-hereditario y no hereditario o esporádico. Actualmente se conocen además del *pRb*, de los BRCA1/2 y del *p53*, varios más entre los que se encuentran el *DCC* (carcinoma del colon), el *NF-1* (neurofibromatosis tipo 1), el *WT-1* (tumor de Wilms), y el VHL (enfermedad von Hippel (1867-1939)-Lindau (1892-1958) caracterizado por angiomas retíales, cerebrales y en otras localizaciones. Para fines prácticos, cada persona que hereda una mutación en un gen supresor, desarrollará alguna forma de cáncer.

Inmunosupresión y trasplante de órganos y tejidos.

La sobrevida a largo plazo de pacientes transplantados ya es una realidad. Eso ha permitido encontrar complicaciones tardías que antes no se sospechaban, entre ellas, enfermedad coronaria isquémica, hipertensión arterial, hiperlipidemia y muy particularmente la aparición de lesiones epiteliales premalignas como la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen (1857-1941) o epiteloma intra epidérmico y otras de 3 a 5 veces más frecuentes que en sujetos no transplantados. El 4% de los tumores en pacientes transplantados son sarcoma de Kaposi, con una frecuencia 20 veces mayor que en la población general, el 60% está localizado en la piel y 40% cursa con compromiso visceral

El tipo de estas neoplasias varía entre regiones y países dependiendo seguramente de alteraciones genéticas y factores ambientales. Desde luego lo determinante es la inmunosupresión, sin embargo también podría obedecer al empleo muy prolongado de analgésicos, así como a que haya sido transplantado con el mismo injerto. En algunos casos podría haber existido ya una lesión maligna no detectada antes del trasplante, pero esto ha sucedido en pocas ocasiones ya que en general el escrutinio, en todos los candidatos a someterse a este tipo de manejo es intenso.

Se considera que entre más años este inmunodeprimido el paciente, más posibilidades tiene de presentar una lesión maligna, siendo tan serio el problema que se acepta que hasta el 70% de ellos, con 20 o más años de manejo, presentan una o varias lesiones, lo que explica que hay un mayor riesgo entre más se prolongue la vida. Pero no sólo el tiempo es factor de riesgo, también lo es la intensidad de la inmunosupresión. Por ejemplo, en grupos bien estudiados, en sujetos que no presentan rechazo es común que presentan carcinoma basal en la piel, pero en aquellos con necesidad de recibir pulsos de esteroides debido a crisis de rechazo, predomina el escamoso. Igualmente estos pacientes tienden a tener varios tipos de cáncer, y a presentarlo más jóvenes que lo habitual como sucede con el carcinoma cervical. En los pacientes que reciben injertos de corazón y hepático en los que la inmunosupresión es más enérgica, sucede lo mismo, inclusive lo presentan al año del trasplante. Aún no es posible explicar porque sucede esto ni porque son más frecuentes los de piel, de órganos genitales, linfomas y los problemas linfoproliferativos, en relación a otros. La inmunosupresión juega un papel importante pero ¿Cuál?

La introducción de “mejores” drogas conlleva al aumento de casos, el triple esquema ciclosporina, azatioprina y corticoides es más peligroso, como lo es el que reciban anticuerpos monoclonales o policlonales. Lo mismo pasa cuando se emplea el metotrexate, la ciclosporina y la azatioprina para tratar otras enfermedades como son la artritis reumatoide, la dermatomiositis y el lupus eritematoso, en los cuales con este régimen se incrementan los problemas linfoproliferativos. Entre los factores asociados se han identificado aumento de los problemas malignos por la edad y el fumar; entre los ambientales hay realmente diferencias, por ejemplo en Australia el 90% de los transplantados de riñón desarrollan verrugas y el cáncer de piel es predominante entre estos pacientes, en el Reino Unido lo son los linfomas, el carcinoma renal y el bronco carcinoma, y en el sudeste asiático hay muchos casos de hepatocarcinoma, quizá condicionado por la alta incidencia de hepatitis B y C.

Actualmente, estamos ya en el momento de considerar a los trasplantes de órganos como procedimientos rutinarios y cotidianos. Sin embargo existe la posibilidad de que un receptor adquiera una neoplasia maligna a través del órgano u órganos que recibe. Lamentablemente las listas de espera para recibir un órgano de cadáver es enorme, y existe el riesgo real de morir esperándolo, lo que conlleva a una situación de apremio que ha obligado a ser relativamente “laxo” en la selección del donador, particularmente aquellos con muerte cerebral a consecuencia de una lesión maligna.

La experiencia actual demuestra que **si** existen riesgos reales de transmisión de cáncer a través de los injertos. Los más agresivos son el coriocarcinoma y los melanomas, con mortalidad casi universal de los receptores en los cuales se desarrolla carcinomatosis en poco tiempo. El de riñón corre riesgo semejante, particularmente cuando en el donador ya existe invasión de la cápsula o de los vasos, en menor proporción se presenta el problema por angiosarcomas, cáncer del cérvix, adenocarcinoma hepático y carcinoma mamario. Es extraordinariamente importante seguir a un donador por lo menos durante 36 meses, y en caso de que presente alguna lesión maligna, se debe *notificar obligadamente* al registro correspondiente, y el receptor además de informársele tendrá que ser evaluado meticulosamente y manejado por gente de gran experiencia. En algunas ocasiones en pacientes terminales por la enfermedad podría justificarse un trasplante “puente o temporal” de un órgano proveniente de un donador con cáncer, con el objeto de dar tiempo a la obtención de otro sin problemas. En casos de órganos provenientes de donadores en los que se encuentra posteriormente una lesión maligna de “alto riesgo” después el trasplante, si es posible hacerlo, se debe considerar seriamente retirar el injerto; en aquellos de “bajo riesgo” (por ejemplo del cerebro con poco potencial maligno) deberá actuarse conforme a la experiencia del grupo.

Hasta ahora se han beneficiado más de un millón de seres humanos por medio de algún trasplante, sin embargo, es indispensable recordar que quien le recibe necesita inmunosupresión, lo que incrementa en sí mismo el riesgo de neoplasias malignas, con el riesgo agregado de que el órgano injertado llegue a ser a través del cual se “inoculen” células malignas al receptor.

Virus y cáncer.

La posible participación de los virus eucarióticos en la etiología del cáncer, se ha estudiado por más de 50 años. En este momento, la fuerte asociación de algunos virus ADN y ARN con varias lesiones malignas es indiscutible, habiéndose demostrado su oncogenicidad en animales de laboratorio. Se considera que hasta el 15% de los casos de cáncer en el humano son de etiología viral, y se ha acuñado el término de *virus oncogénicos* para identificarlos. Actúan afectando principalmente los mecanismos de control de la proliferación celular, prolongando su vida innecesariamente o haciéndolas inmortales, lo que parece suceder a través la acción de estos virus sobre los “*puntos frágiles*” del ADN genómico, en donde este se rompe siendo particularmente susceptible el del brazo corto del cromosoma 8, excepcionalmente rico en genes supresores de tumor, cuya inactivación o expresión aberrante puede deberse a borramiento genómico, mutación o hipermetilización,

siendo esta última tan frecuente y grave como la propia mutación de estos genes supresores tan vitales.

Virus ADN

Virus del papiloma humano.

Se conocen ya más de 100 tipos de virus del papiloma humano (VPH). Algunos originan las verrugas o papilomas benignos de la piel (1,4, 5, 8, 41,48, 63, 65) otros como el VPH-16 y el 18, transmitidos por vía sexual, se relacionan desde hace tiempo con lesiones malignas de los genitales y del ano y se encuentran en la mayoría de los carcinomas escamo-celulares del cuello uterino. Las verrugas genitales consideradas como de bajo potencial canceroso, se asocian a VPH-6 y 11. Estos virus al infectar una célula, integran *su* ADN viral al genoma del huésped, y no requieren dividirse ya que con esta incorporación, generan las proteínas necesarias para alterar la maquinaria que sintetiza ese ADN. Los E 6 y 7 son dos genes virales que actúan como oncogenes, y se unen el primero a los productos proteicos del *p53* y el segundo a los del *pRb* con los que les bloquean permitiendo con ello el crecimiento y la división celular sin control. El porque los VPH-16, 18, 31, 45, son de alto potencial maligno, se explica porque sus proteínas E6 y 7 se unen “apretadamente” a *p53* y *pRb*, a diferencia de los VPH-6 y 7 cuyas proteínas E6 y 7 se unen a ellos “laxamente” lo que determina su bajo potencial maligno.

Fallecen aproximadamente 190,000 mujeres al año con cáncer cervico-uterino, el haber podido establecer la relación entre los virus señalados del papiloma humano y esta neoplasia, ha permitido proponer actividades de prevención primaria y secundaria para disminuir el problema. Actualmente ya se pueden emplear pruebas para detectar VPH en estudios de investigación; seguramente en el futuro se incorporará la detección por estos métodos, para apoyar e incluso sustituir a los programas de prevención basados exclusivamente en la citología vaginal, ya se han desarrollado tecnologías de recombinación del ADN para producir vacunas profilácticas, algunas de las cuales ya incorporadas a esquemas de vacunación masivas.

Virus Epstein (1921-)-Barr (1932-)

Es uno de muchos de los llamados *herpes-virus*. Ha convivido con los seres humanos millones de años, y constituye uno de nuestros parásitos permanentes más efectivos, porque indudablemente tiene mecanismos eficaces para escapar a la respuesta inmune. Ocasiona mononucleosis infecciosa, una rara infección llamada crónico-activa y también el ocasional síndrome familiar linfoproliferativo unido al cromosoma X. Se le asocia a la patogénesis de algunos tumores malignos en el hombre como el linfoma de células B tan frecuente entre los menores de los estados centro africanos y Nueva Guinea, descrito originalmente por Burkitt (1911-1993), actualmente se acepta que la participación de este virus, es sólo uno de varios pasos en su posible etiología. La afectación a las células B también se ve reflejada dramáticamente en los linfomas multifocales, que se presentan en pacientes transplantados sometidos a esquemas de inmunosupresión, y en el

carcinoma nasofaríngeo común en China así como en algunas variantes de una enfermedad descrita por Thomas Hodgkin (1798-1866) en 1832, por lo que lleva su nombre. Este virus no tiene necesidad de replicarse ya que infecta a los linfocitos B transformándolos en linfoblastos “inmortales”.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) se considera endémico tanto en el sudeste asiático como en el África sub-Sahariana, coincidiendo con las zonas de mayor incidencia del carcinoma hepatocelular en el mundo. Actualmente no parece haber duda sobre la participación de este virus en la génesis del cáncer hepático, a pesar de que aún no se sabe del todo como es que actúa, parece ser que lo que hace es alterar la transducción indispensable para regular el crecimiento celular, resultando en un crecimiento desordenado. Lo que es evidente es que la cirrosis crónica resultante de la infección por VHB es la lesión que predispone al carcinoma. Entre el 25% y el 55% de los pacientes con hepatocarcinoma, también tienen marcadores que denotan infección por virus de la hepatitis C (VHC) y aunque hay muchas lagunas, se considera que seguramente juega un papel importante en la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Virus Polioma

Se encuentran diseminados entre los vertebrados, y ahora se les reconoce una propiedad oncogénica sobre varios tipos de células, de ahí el nombre (*poli* y *oma*). Al parecer se introdujeron al hombre a través de vacunas “inactivadas” contra la poliomielitis e infecciones adenoideas entre 1955 y 1963 preparadas en células renales provenientes de simios Rhesus. Actualmente se han aislado productos genéticos del llamado *virus de simio 40* (VS40) en tejidos malignos del cerebro, huesos, mesoteliomas, ependimomas y linfoma no Hodgkin los cuales se pueden inducir con este virus en animales de laboratorio, considerándose en estos momentos que “existe evidencia biológica moderada” de que VS40 puede originar estos cánceres en el humano; también se ha mencionado su participación como un cofactor en la oncogénesis de neoplasias tiroideas. Aún falta por establecer como se transmite, como se distribuye en el huésped, como interactúa en los diferentes tejidos, que tipo de respuesta inmunológica origina y si hay cepas con diferente potencial oncogénico. De lo que al parecer no queda duda, es que producen antígenos T grandes que pueden bloquear a los genes supresores tumorales *p53* y *pRb*. Recientemente se ha identificado un virus polioma relacionado con el cáncer de células de Merkel, cuyas cifras se han triplicado en las dos últimas décadas, reportándose más de 1500 nuevos casos al año; todavía falta por precisar el papel del virus en esta patología.

Virus ARN

También se denominan retrovirus y han sido muy útiles para entender la biología molecular del cáncer, sin embargo, en estos momentos sólo se ha identificado el asociado a la leucemia/linfoma de células T como el único relacionado con una neoplasia maligna. Este virus es endémico en Japón y el Caribe aunque se encuentra aisladamente en otras áreas geográficas y afecta a las células T “ayudadoras” las

mismas que se ven comprometidas por el VIH. Se transmite por actividad sexual, transfusiones sanguíneas o por lactancia y afortunadamente sólo el 1% de los sujetos afectados desarrolla leucemia 20 30 años después de haberse infectado. Tampoco está muy claro su mecanismo de acción, pero parece ser que produce una proteína llamada “tax” que promueve la transcripción del ADN lo que determina que la célula infectada de manera autócrina (autoestimulante) se estimule y divida constantemente, lo que les pone en mayor riesgo de sufrir mutaciones que les pueden llevar a transformarse en cancerosas.

Recientemente se ha descrito la posible asociación de un *Arbovirus* llamado virus de Jamestown Canyon (VJC) cuyo genoma se ha encontrado en algunos tumores de cerebro y en sujetos con cáncer de colon.

Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) virus y cáncer.

Las inmunodeficiencias en general incrementan el riesgo de cáncer, y la mayoría se asocia a los virus oncogénicos. En el SIDA, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) excepcionalmente es la causa de la neoplasia, realmente lo que hace es crear el ambiente inmunológico, en el que los virus pueden escapar a ese control y en consecuencia dar margen al crecimiento tumoral.

Actualmente se acepta que las neoplasias malignas directamente asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son además del sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del CNS (1000 veces más frecuente entre estos enfermos), el linfoma no-Hodgkin y el cáncer cervico-uterino invasor. Todos ellos cursan con alto grado de malignidad, evolución clínica extremadamente agresiva y disminución considerable en el tiempo de sobrevida. Otras neoplasias no directamente consideradas como SIDA-relacionadas son la enfermedad de Hodgkin y los cánceres de ano, cabeza, cuello, testículo y en la piel de células basales y de células escamosas además de melanoma.

Los esquemas actuales de manejo con el llamado “tratamiento antiretroviral altamente activo” (TARAA), han logrado buena sobrevida y se ha traducido en que los enfermos con SIDA, empiezan a presentar los tumores de la población general como los de pulmón y de colon.

Moritz (Kohn) Kaposi (1837-1902) nunca imaginó en 1872, cuando describió el sarcoma que lleva su nombre, que este se iba a asociar con una enfermedad de origen viral extraordinariamente seria, y que en el año 2002 se convertiría en una pandepidemia afectando a 40 millones de seres humanos. En estricto apego al criterio oncológico, se ha discutido mucho si este “sarcoma” salvo algunas excepciones, debe considerarse como una neoplasia maligna o como una “proliferación celular” inducida por el herpes-virus humano 8 (HVH-8), agente causal también de una variedad de linfoma no-Hodgkin de células B posgerminales, que se caracteriza por no tener una masa sólida sino derrames linfomatosos en pleura, pericardio y peritoneo, denominado “linfoma de derrames primarios” (ing. *primary effusion lymphoma*), y de un problema linfoproliferativo multicéntrico descrita en 1956 por Benjamín Castleman (1906-1982), de quien toma su nombre.

Después de la lesión descrita por Kaposi, el linfoma **no** Hodgkin (LNH) es el tumor más frecuente en pacientes con SIDA e incluye al de Burkitt, al no Burkitt, al

de células grandes, al inmunoblástico y al primario de CNS. De ellos, hasta el 50% del total se asocian al virus Epstein-Barr siendo del 100% en el del CNS y hasta el 70% del de células grandes.

A pesar que el cáncer cervico-uterino se ha designado como SIDA relacionado, en realidad no ha sido posible demostrar aún su íntima asociación con el problema, sin embargo es razonable pensar en ello porque es evidente que las mujeres con SIDA tienen una mayor prevalencia de infecciones persistentes con VPH-16 y 18. En lo que si existe un poco más de evidencia es de la aparición tardía de neoplasias intra epiteliales cervicales (NIC), sin que se haya demostrado fehacientemente su evolución a cáncer invasor, quizá porque al detectarse reciben tratamiento.

Neoplasias SIDA-no relacionadas.

A pesar de no asociarse formalmente, está claro que existe relación con la infección ya que hay un marcado incremento en la aparición de cáncer de la región ano-genital (ano, vulva, vagina y pene) en sujetos con SIDA, elevándose por ejemplo el del ano entre varones hasta en un 37.9%, aunque esta neoplasia ya había sido considerada frecuente entre hombres homosexuales *antes* de la pandemia. Es razonable considerar que esto sucede debido a una prevalencia preexistente de los grupos de alto riesgo del VPH.

La frecuencia de linfoma de Hodgkin (LH) es más elevada entre pacientes infectados con VIH, en los cuales hasta el 80% de estos tumores tienen virus de Epstein-Barr igual que los leiomiomas, que son las neoplasias más frecuentes entre los niños afectados por el VIH después del LH. Se han incrementado al doble los casos de seminoma testicular entre esto pacientes y cada vez son más frecuentes los de piel, conjuntivas, mielomas y leucemias.

A más de veinte años del descubrimiento del HIV, sabemos con certeza que este virus *no* es suficiente para causar cáncer Sin embargo la infección que ocasiona aumenta el riesgo de la aparición de ciertas lesiones malignas asociadas a infecciones virales, y aumenta a medida que se incrementa la inmunosupresión porque esto permite la proliferación de los virus oncogénicos. Aún no se puede demostrar la asociación de las neoplasias epiteliales con el SIDA, pero no se sabe que es lo que va a pasar en el futuro, ya que la introducción de los tratamientos modernos al parecer ha disminuido la aparición temprana de los tumores asociados a la enfermedad, seguramente al prolongarse el tiempo de sobrevida, aparecerán nuevas circunstancias.

Conclusión.

La información sobre el accionar de los virus oncogénicos y su relación con la patogénesis del cáncer, aún es fragmentada e incompleta. Indiscutiblemente juegan un papel complejo, y quizá aún pasen muchos años antes de que se entienda del todo su participación, sin embargo con cada nuevo resultado a través de técnicas modernas de virología y estudios epidemiológicos, año con año se sabe un poco más e incluso se van diseñando métodos preventivos que podrían culminar con el desarrollo de vacunas efectivas.

Bacterias y parásitos.

Bacterias.

Ya en otro capítulo, se mencionó la capacidad carcinogénica del *H. pylori*, bacteria Gram—que sin lugar a dudas, actualmente se incluye como uno de los elementos más importantes para producir cáncer gástrico, considerada como la segunda neoplasia en frecuencia a nivel mundial. Es de origen multifactorial entre los que intervienen la dieta, el medio ambiente, la susceptibilidad genética individual y **la infección** por esta bacteria que incrementa el riesgo de 3 a 6 veces más, por lo que se considera como un carcinógeno bien definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque aún no existen todas las explicaciones para el mecanismo de lesión, se considera que lo más probable sea la acumulación de mutaciones en el genoma de las células del epitelio gástrico, ya que este carcinoma presenta muchos cambios genéticos y epigenéticos que afectan a los oncogenes, a los genes supresores, a los mecanismos de corrección del ADN, a las moléculas de adhesión intercelular y a la actividad de telomerasa. Además del carcinoma, es capaz de afectar al tejido linfóide de la mucosa gástrica generando una variedad de linfoma bien definida, ya que la infección induce y sostiene una gran proliferación de las células B a través de su estimulación inmunológica, además de provocar una respuesta neutrofílica que ocasiona la liberación de radicales libres de oxígeno, los que a su vez producen anomalías genéticas y transformación maligna de las células B reactivas.

Parásitos.

Además del fumar, la exposición laboral a las anilinas y de la esquistosomiasis, poco se sabe de otros factores predisponentes al cáncer la vejiga cuya frecuencia es elevada en África y el Oriente Medio, en donde existe una infestación crónica con *Schistosoma haematobium* asociada al carcinoma de células escamosas de la vejiga, que curiosamente generalmente respeta al triángulo vesical; cursa con metaplasia escamosa y en promedio aparece entre 10 y 20 años antes que el de células transcisionales característico de los países occidentales. Aún no se conoce el mecanismo por el cual se presenta este problema, pero parece ser que la invasión de la capa muscular característica de la infestación por *S. haematobium* le hace un carcinoma muy agresivo desde el principio. Es posible que su presencia aumente el efecto deletéreo de algunos carcinógenos como las N-nitrosaminas, también existe evidencia de la pérdida de balance en ciertos cromosomas así como de una baja expresión de la γ -glutamil-cistienil-glicina (glutaciona) S-transferasa que habitualmente ayuda a la conjugación de sustancias que son tóxicas para el urotelio, y que ocasiona la liberación de radicales libres, también se ha identificado un incremento en la inmunoreactividad a mutaciones del *p53*.

El colangiocarcinoma se asocia con mucha frecuencia al consumo de pescado crudo y existe evidencia de su íntima asociación a *Opisthorchis viverrini*, y en menor proporción a *Clonorchis sinensis*, ambas llamadas las “lombrices hepáticas”, las cuales ocasionan irritación crónica del árbol biliar, producen óxido nitroso y activan algunas enzimas, sin embargo aún no es posible salvo la recomendación

de ingerir pescado bien cocido, determinar en base al mecanismo carcinogénico ni otras medidas para evitarlo.

Carcinógenos químicos.

Entre estos se encuentran compuestos orgánicos e inorgánicos extraordinariamente diversos, los que para que ocasionen lesiones malignas deben dar dos pasos en estricto orden, el primero de “iniciación” y el segundo de “promoción”.

La *iniciación* se caracteriza porque se produce un daño permanente y heredable al ADN celular. Cualquier sustancia química que tiene el potencial de iniciar una neoplasia maligna, “siembra” la semilla del cáncer, pero esto no basta para originar un tumor, para ello se requiere la exposición a químicos que sean capaces de *promover* su desarrollo. Los promotores no causan daño heredable al ADN celular y por lo tanto tampoco generan tumores por sí mismos. En consecuencia para que se forme una neoplasia maligna por medio de una sustancia química, se debe dar la exposición primaria a un iniciador seguida de otra a un promotor que será finalmente la que generará cambios irreversibles.

Muchos químicos se conocen como “*carcinógenos completos*” ya que pueden iniciar y promover la formación de un tumor, otros son *incompletos* porque sólo son capaces de iniciar cambios que predisponen a ello. Los iniciadores a su vez, actúan generando daño genético directamente por sí mismos o después de ser “convertidos metabólicamente” por el organismo. Los carcinógenos que actúan directamente incluyen químicos orgánicos como el nitrógeno de mostaza, el cloruro de benzoilo y muchos metales, pero la mayoría sólo son peligrosos después de la conversión metabólica, aunque claro está también se les puede inactivar metabólicamente y en consecuencia “desarmarlos”, de tal manera que la potencia carcinogénica de muchas de estas sustancias depende del balance entre la activación y la inactivación metabólica, en lo que influyen muchos factores como la edad, el sexo, el estado nutricional, el ambiente hormonal, etc., lo que explica porque un carcinógeno tiene efectos distintos en gentes diferentes.

Estos carcinógenos se “ensañan” sobre los proto-oncogenes y los genes supresores de tumor. El cambio que sufre el ADN celular por la acción del químico, se llama *mutagénesis* y el hecho de que la mayoría de los iniciadores del cáncer sean “mutágenos”, permite su estudio en el laboratorio basándose en su habilidad de inducir mutaciones en las bacterias como la *S. typhimurium* con la llamada prueba de Bruce Ames (1928-¿?), ha sido la empleada (o sus versiones) para detectar a la mayoría de los carcinógenos ambientales; actualmente también se emplea el análisis secuencial del ADN. Lo impresionante es que la lista se incrementa día a día. Entre ellos se encuentran los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que requieren de su activación metabólica para que hacerse peligrosos; de ellos el más temido es el benzo-*alfa*-pireno.

Son abundantes en las carnes y pescados ahumados, en el humo del tabaco y el que se desprende de las grasas animales cuando se asan, así como en ciertos lubricantes y pavimentos. Ya se mencionó con anterioridad, a las anilinas y otros compuestos como el cloruro de vinilo y al benceno, todos con un temible potencial

para ocasionar leucemias no linfocíticas. También existen algunos carcinógenos químicos en el ambiente de manera “natural”, como es el caso de la micotoxina denominada aflatoxina B1, uno de los carcinógenos hepáticos más conocido y producida por los hongos *A.flavus* y *A.parasiticus* que crecen cuando se almacenan granos sin cuidado (arroz, maíz, cacahuete, etc.)

Se ha mencionado anteriormente, que la reacción química que produce la mutación no es suficiente por sí misma para iniciar la carcinogénesis, para que este cambio sea “malignamente efectivo”, debe ser permanente y esto sólo se logrará en la medida que ocurra **antes** de que los mecanismos celulares de reparación tengan tiempo de actuar sobre el ADN alterado, de tal manera que cuando la célula se reproduzca, el daño genético se transmita a las siguientes generaciones de células haciéndolo de esta manera permanente. Los promotores tumorales estimulan la proliferación celular, y entre los más poderosos se encuentran las hormonas que favorecen la reproducción celular sobre sus órganos blanco, como lo hace el dietilstilbestrol (DSB) que se asocia al carcinoma de endometrio de la menopausia, y se reconoce como una causa de cáncer vaginal en niñas o mujeres jóvenes, cuyas madres le recibieron durante el embarazo. Los estrógenos se han considerado como carcinógenos completos, ya que alteran el metabolismo de la peroxidasa lo que lleva a un daño de ADN por oxidación, el que por cierto se disminuye por la acción de antiestrógenos como el tamoxifen. Las grasas también parecen actuar como promotoras de carcinogénesis, lo que explica la íntima asociación entre el consumo de grasas saturadas y el cáncer de colon.

En resumen, el iniciador daña el ADN, y los promotores estimulan la proliferación celular y bloquean los mecanismos correctores del propio ADN, entre ellos al guardián del genoma y otros genes semejantes; muchos no son completos y para actuar requieren de su activación metabólica.

Radiaciones.

Se llama *radiación* al flujo de energía a través del espacio o la materia. Está constituida por partículas o por ondas electromagnéticas y dependiendo de su habilidad para producir iones en la materia que atraviesan, se puede clasificar en ionizante o no ionizante; la primera es más dañina que la segunda. La radiactividad es la emisión de radiación que se ocasiona por la desintegración del núcleo *inestable* de un radioisótopo, de esta desintegración resulta otro radioisótopo, que a su vez se desintegra nuevamente proceso que continúa por tanto tiempo como lleva la formación de un isótopo estable. Esta radiación puede ser natural o hecha por el hombre.

La natural incluye los rayos cósmicos, la radiación terrestre, los radioisótopos del cuerpo humano y el gas radón. La cósmica proviene del espacio exterior, la terrestre de los rayos gama emitidos por los radionúclidos de la tierra, los radioisótopos humanos de la comida, el agua y el aire. La hecha por el hombre, de algunas pruebas para el diagnóstico de enfermedades dentales y corporales, de los ensayos atmosféricos con bombas nucleares, de las propias plantas de energía atómica y de ciertos procesos productivos.

Cerca del 0.01 de la masa/energía de todo el universo se presenta como radiación electromagnética, de hecho todos los seres vivos dependemos de la

que se recibe del sol, ya que de esta se derivan prácticamente todas las formas de energía, a excepción de la que se genera en los reactores nucleares.

En el espectro electromagnético, se encuentran los rayos gama, los X, las luces ultravioleta, visible e infrarroja, las microondas así como las de televisión y radio. Las tres primeras que están más allá de la luz visible se consideran como de alta frecuencia, y de ellas los Rayos X y gama son *ionizantes* ya que pueden desprender electrones hacia afuera de átomos o moléculas, y por lo tanto causar daño a los tejidos corporales, a las células vivas, y al ADN.

La radiación puede matar a cualquier organismo viviente, pero la dosis varía de especie a especie y en el humano algunos tejidos son más sensibles a ellas que otros. Los efectos biológicos se pueden subdividir a en dos, uno que afecta al cuerpo y se llama afectación somática, y otro que afecta a la *descendencia*, es decir que ocasiona alteraciones genéticas o hereditarias. Entre las somáticas a su vez, se encuentran las inmediatas como la inhibición de la reproducción celular y las tardías que aparecen años después como ocurre típicamente con las lesiones malignas. Para redondear la clasificación de los efectos biológicos (o complicarle) se encuentran las lesiones no estocásticas (Gr. *stochastikos* = relativo al azar) que sólo ocurren como respuesta a una alta dosis de radiación y las estocásticas en las que **no** se conoce la dosis mínima para causar daño, como es el caso de las lesiones malignas.

Cuando una radiación ionizante penetra a un organismo, libera su energía por la interacción con los átomos y las moléculas contra las que choca, desprendiéndose *iones reactivos* y radicales libres, como sucede por la presencia de tanta agua en los tejidos. De ella se genera H_2O^+ y H_2O^- los que a su vez desprenden radicales H y OH que siendo químicamente reactivos dañan al ADN y a las proteínas. El efecto nocivo de la radiación depende de la *energía*, la *masa* y la *carga* de la misma; los neutrones, protones y las partículas alfa están más agrupadas entre sí, que los rayos X y los gama, y es por ello pueden generar más daño molecular sobre un gene o un cromosoma, y en consecuencia dañar más a la célula; pero esta misma cualidad les impide penetrar mucho al tejido, y producen en consecuencia menor daño en los tejidos profundos, que los rayos X y gama, a no ser que el isótopo radiactivo se introduzca al organismo por ingesta, inhalación o inyección y se depositen en un tejido específico (por ejemplo el yodo 131 en el tiroides).

En general, los efectos de la radiación son la interferencia con la división celular, daño a los cromosomas, mutaciones en los genes, transformación neoplásica y desde luego muerte celular. Existen aún lagunas sobre los mecanismos en su totalidad, lo que sí se sabe con certeza, particularmente después de las tragedias con el manejo temprano de los Rayos X, de las de Hiroshima y Nagasaki en 1945 y del desastre de Chernobil, Ucrania en 1986, es que sus efectos carcinógenos se hacen evidentes años después de la exposición.

Ondas de extremadamente baja frecuencia (OEBF).

Estas se emplean mucho para comunicación submarina, y junto con los campos magnéticos oscilantes generados por las líneas de alta tensión y los sarapes eléctricos, han sido considerados como peligrosos, ya que se ha mencionado su

asociación con leucemias, linfoma y cáncer cerebral en niños; sin embargo no se ha demostrado epidemiológicamente esta situación y no ha sido posible desarrollar modelos experimentales para el estudio de sus efectos sobre las células.

Radiación solar ultravioleta (RSUV)

La RSUV, situada entre la luz visible y los rayos X, con longitudes de onda entre 200 y los 400 nm, tienen propiedades poderosas actínicas y químicas, capaces de producir quemaduras solares, bronceado de la piel y ergocalciferol (vitamina D₂). Esta forma de radiación no penetra más allá de la piel y el hecho de que son absorbidos por la estratosfera, mitigan en mucho el daño que podrían ocasionar.

Entre los 200 y los 400nm se encuentran tres RSUV. La A (UVA) entre los 320 y los 400nm que constituye el 99% de la radiación UV, a la que estamos expuestos sobre la superficie terráquea. La B (UVB) entre 290 y 320nm de la que sólo el 1% atraviesa la capa de ozono; y la C (UVC) entre los 200 y los 290nm que se refleja en dicha capa y no llega a la superficie del planeta.

A las RSUV se le ha considerado como un carcinógeno completo que causa fotolesión al ADN generando mutaciones de la dipiridina que si no son reparadas de inmediato, ocasionan la lesión indeseable. Sin embargo, la exposición al sol es inevitable y además deseable dentro de lo que podríamos considerar normal (¿?), en consecuencia el que la piel no presente lesiones malignas depende indudablemente de la capacidad de *reparación* del ADN, en las neoplasias cutáneas más comunes se han encontrado mutaciones del *p53* y de otro gen denominado PTCH que inhibe una ruta de señalamiento intracelular, desde luego debemos aceptar que otros genes también podrían alterarse por estas radiaciones y contribuir a la carcinogénesis cutánea. Otras rutas de investigación se siguen para determinar el impacto resultante de la activación de las citoquinas, inmunosupresión, producción de eicosanoides (substancias activas derivadas del ácido araquidónico) y proteinasas, así como la generación de especies reactivas de oxígeno.

De las RSUV, se han considerado tradicionalmente a las B (280-320nm) como las más peligrosas, ya que son las responsables de las quemaduras y sin lugar a dudas de trata de un carcinógeno físico, de la mayor importancia en la etiología de las lesiones malignas de la piel, ya que su presentación se considera como epidémica, lo que se hace evidente por el hecho de que año con año son padecidas “de novo” por varios millones de seres humanos. Entre ellas se incluyen de manera particular, los carcinomas de células basales (basocelular), de células escamosas (escamocelular) y el melanoma.

Aunque las A (320-400nm) se han considerado como menos peligrosas, lo mejor es limitar en lo posible la exposición exagerada al sol, ya que aunque la evidencia no es contundente, si existe información suficiente para reforzar lo razonable del consejo a no asolearse demasiado. Lo que si queda claro es que, en el tratamiento de ciertas lesiones cutáneas como la dermatitis atópica, empleando solaren y fototerapia con UVA, pueden aparecer lesiones serias como melanoma, tumores genitales particularmente penianos y escrotales, así como cánceres baso y escamo celulares.

Rayos X

La exposición a estos rayos, dada su naturaleza ionizante de átomos y moléculas, así como su capacidad de penetración, constituyen un peligro para la salud, el que se hizo evidente a unos cuantos meses del descubrimiento de estos en 1896. El primer caso de lesiones cancerosas en la piel, se presentó en un asistente del investigador e inventor Edison (1847-1931), quien tan sólo registró 1093 patentes, **8 años** después de haber sido expuesto a grandes dosis de este tipo de radiación. A este caso, siguieron más de un centenar de radiólogos pioneros, muertos por cáncer, ya que trabajaban en este campo ignorando el enorme riesgo que corrían; así de doloroso fue el parto que dio nacimiento a la *radio biología*.

Rayos Gama.

Las sustancias radiactivas son capaces de emitir tres tipos de radiación, denominadas alfa, beta y gama. Estas últimas tienen todas las propiedades de cualquier radiación electromagnética o fotones y estos *fotones gama*, cuando se originan de un núcleo atómico, tienen entre 10,000 y 10'000,000 más energía que los de la luz visible. El carecer de carga eléctrica, les hace altamente penetrantes, propiedad muy útil en la industria, pero extraordinariamente peligrosa para los seres vivos. El radón, producto de degradación del radio, es el principal causante del cáncer pulmonar entre los mineros del uranio, y el mayor generador ambiental de rayos gama.

Los tejidos más sensibles a las radiaciones ionizantes son la médula ósea, el mamario y el tiroideo, seguidos por el pulmonar, conectivo y óseo. Las leucemias aparecen entre 2 y **25 años** después de la exposición, con un pico entre los 6 y 8 años, los carcinomas lo hacen entre 5 y 10 años.

Radioterapia y cáncer.

La radioterapia, ya sea mediante máquinas o a través de isótopos radioactivos, es un recurso empleado para el tratamiento de muchas neoplasias y son la principal fuente de irradiación a las que está expuesto el público en general, sin embargo además de producir efectos colaterales muy molestos y con frecuencia invalidantes, es capaz de generar lesiones celulares en los tejidos peritumorales sanos antes de alcanzar la neoplasia blanco, semejantes a las ocasionadas por accidentes nucleares. A pesar de que se han mejorado mucho los equipos disponibles y la irradiación colateral ha disminuido importantemente, el peligro siempre existe.

La disponibilidad de estos recursos para tratar a niños con neoplasias, permite que hasta el 75% sobrevivan hasta la edad adulta, es decir más de 10 años desde que se administró el tratamiento y en consecuencia al no sucumbir por la neoplasia original, pueden presentar neoplasias secundarias a la radioterapia.

De acuerdo a su presentación, estas neoplasias secundarias, se dividen en *tempranas* y *tardías*. Las primeras en su mayoría son hematológicas, como la leucemia aguda que aparece típicamente después del primer año con su pico a los tres, después de la exposición. Las segundas, relacionadas con tumores en órganos sólidos, excepcionalmente se presentan antes de los 10 años postratamiento pero después de ese lapso, se incrementan exponencialmente. De esto se desprende que

los sujetos en riesgo de presentar una lesión posradiación terapéutica, son aquellos que la reciben para tratar padecimientos benignos (debe pensarse dos veces antes de hacerlo en menores de 35 años de edad), y aquellos con tumores infantiles o de la adolescencia como el linfoma de Hodgkin y pacientes jóvenes con cáncer de mama, de testículo, cerebro, tiroides, etc.

Hay que recordar que el hecho de sufrir un tumor maligno, refleja ciertos riesgos genéticos preexistentes, a los que se suma la radiación como un cofactor importante, los que si además se asocian a situaciones de riesgo como el fumar o ser evaluados periódicamente con rayos X, (placas, mamografías o tomografía computada) se incrementa tremendamente el peligro, sobre todo en áreas previamente radiadas, como es el caso de pacientes tratados por linfoma de Hodgkin mediastinal, que al fumar o ser sometidos a mamografías frecuentes están en mayor riesgo de presentar cáncer pulmonar.

Igualmente, pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que se someten previamente a radiación corporal total, tienen hasta 70 veces más posibilidades de presentar neoplasias en el SNC, cavidad oral, tiroides, hueso, tejido conectivo y melanomas malignos especialmente si eran muy jóvenes cuando fueron asistidos.

No se conoce la dosis de radiación necesaria para producir carcinogénesis. La experiencia ha demostrado que no tiene mucha importancia que sea baja o alta y con potencial de destrucción celular, ya que las neoplasias secundarias pueden aparecer tanto en las zonas radiadas intensamente, como en los tejidos de la periferia.

Las radiaciones ionizantes siguen siendo uno de los recursos más efectivos para tratar el cáncer. Sus beneficios son mayores que las desventajas, pero el cirujano deberá recordar que aunque remota, siempre existe la posibilidad de una neoplasia secundaria a la misma.

Quimioterapia y cáncer.

Año con año, se diseñan nuevos protocolos de manejo. Actualmente es común el empleo de sustancias con potencial carcinogénico, como lo son los agentes alquilantes y de antraciclina, así como inhibidores de la topoisomerasa. Las células normales más afectadas son las de la médula ósea, los folículos pilosos y las epiteliales del aparato digestivo, incrementando el riesgo de presentar como consecuencia de dicho manejo, cánceres hematológicos como son los linfomas y las leucemias.

Efectos sistémicos del cáncer.

“Las teorías son como la pesca: sólo echando las redes en aguas desconocidas quizá algo se pescará” Novalis.(1772-1801)

Inmunología.

Respuesta antitumoral.

Este es un terreno en exploración aún, y seguramente en los próximos años tendremos más información; mientras tanto es conveniente aceptar en principio

que **si** existen algunos tumores, íntimamente relacionados con el sistema inmune, tanto en su aparición, como progresión y control, y en consecuencia con el pronóstico. Las razones para considerar esto son muy variadas. Por ejemplo hay constancia de los efectos benéficos de las infiltraciones linfoides, en relación a la evolución de algunos tumores específicos. Ya se mencionó con anterioridad el crecimiento desmedido de algunos cánceres “injertados” a receptores de trasplante, con la administración de inmunosupresión, y su brusca detención, e incluso desaparición cuando esta se suspende. Está bien documentada y es por demás interesante la remisión de tumores después de infecciones bacterianas o la administración de la vacuna BCG, o la desaparición de algunas neoplasias cuando existe una reacción de injerto contra huésped, así como la aparición de algunas variedades de tumor en pacientes con SIDA; no se diga de los reportes anecdóticos de remisión espontánea de tumores primarios y sus metástasis, o algunos tratamientos exitosos empleando moléculas inmunoreguladoras como son Il-2 o alfa interferón

En los últimos años a partir de hallazgos en ratones, se ha desarrollado el concepto de que tenemos un mecanismo de vigilancia inmunológica contra el cáncer. Sin embargo hasta la fecha no está claro que es lo que sucede en ese terreno. Existe evidencia de que se despierta alguna respuesta inmune del huésped contra antígenos tumorales, la que en términos generales no es exitosa para prevenir la aparición de metástasis, o la eliminación de las células malignas, seguramente porque es “débil”, ya que el organismo debe considerar como propios a estos antígenos; a diferencia de los agentes infecciosos contra los que se producen respuestas robustas y efectivas. Esta diferencia fundamental, entre lo propio y lo extraño, se magnifica por la habilidad tumoral de evadir al sistema inmune, a través de diferentes mecanismos moleculares, entre otros, la tremenda inestabilidad genética que les caracteriza, ya que tantas variantes hacen que sobreviva a pesar de un sistema inmune funcional que enfrenta a un tumor con una mezcla de muchos clones individuales, todos originados del mismo precursor (la primera célula tumoral), pero con alteraciones genéticas distintas y en consecuencia resistente a los mecanismos antitumorales del portador, pero que además es “agresiva” ya que puede inhabilitar a los componentes del sistema de vigilancia inmunológica, como son las células efectoras antitumorales CD8+.

En las piezas de muchas neoplasias como el melanoma, el cáncer del ovario o el carcinoma medular de la mama, se identifica sin duda una respuesta inicial, la que también se suele encontrar en algunas lesiones premalignas, como son los nevos melanocíticos. Dicha respuesta se caracteriza por la infiltración de las lesiones por linfocitos, macrófagos y a veces granulocitos, y se le ha considerado como un factor pronóstico favorable, particularmente por la presencia de los llamados *linfocitos infiltrantes de tumor* (LIT), los que pueden actuar contra antígenos de diferenciación específicos de un tumor, o contra antígenos comunes a las neoplasias en general como los MAGE.

En el laboratorio, con cultivos de células tumorales humanas, ha sido posible vislumbrar el papel de las células dendríticas antígenas, que estimuladas por epítopes tumorales, funcionan como células presentadoras de antígenos e

inducen la proliferación de linfocitos T citotóxicos. Sorprendentemente también se identifican en la circulación de pacientes con cáncer linfocitos T específicos contra péptidos tumorales. De lo anterior se desprende que la presencia del tumor despierta una respuesta del sistema inmune del huésped tanto local como sistémica, pero aún así ¿porque progresan? La explicación se ha dado en líneas anteriores: la respuesta es débil porque se identifican como antígenos propios, a lo que se suma el microambiente tumoral caracterizado por la presencia de factores inmunoinhibidores de acción local y sistémica, haciendo que la respuesta del huésped sea débil, ineficiente o inexistente.

Si a esto se suma la presencia en pacientes portadores de neoplasias malignas de linfocitos supresores, capaces de disminuir las funciones reguladoras de otras células inmunológicamente activas como CD4+ y CD25+, se entiende el porque la respuesta aún existiendo es débil e ineficiente.

De lo anterior se desprende que la posibilidad terapéutica de hacer efectivo al sistema inmune contra el cáncer dependerá de que: se logre la protección de los linfocitos citotóxicos y de las células inmunes antitumorales, se optimicen las funciones entre el linfocito y las células dendríticas, se logre la eficiencia de estas como células presentadores de epítopes tumorales a las células inmunes, se sea capaz de evitar la supresión inmune, inhibiendo la producción o actividad de los factores supresores de la misma derivados del tumor, se inhiba la generación o función de las células reguladores CD4+ y CD25+, y sea posible tratar el problema de manera temprana.

No hay duda de la insuficiencia del sistema de vigilancia inmune para *eliminar* una neoplasia, aunque se ha aceptado que *si* es *eficiente* para prevenir su aparición. Esto se reafirma con el hecho conocido, de que cuando se bloquea la respuesta inmune como sucede por el daño a los linfocitos mediante la inmunosupresión postrasplante, se incrementa tremendamente el riesgo de padecer neoplasias, entre más efectiva y prolongada sea.

Infecciones.

Descartando la acción de cualquier tratamiento, los pacientes con cáncer tienen una tendencia mayor a presentar infecciones por agentes oportunistas, los que aún siendo de baja virulencia desencadenan cuadros muy severos.

La disfunción del sistema inmune del huésped, se caracteriza por alteración en los granulocitos y deficiencia de las inmunidades mediada por células y humoral.

La granulocitopenia (<150 cel/mm³) o la insuficiente función de los granulocitos (granulocitoastenia) a pesar de haber cifras normales, presenta una situación bastante seria particularmente ante el riesgo de infecciones por bacterias, hongos y virus entre los que se incluyen entre otros, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, *Candida*, *Zygomyceto*, *Aspergillus*, y virus del herpes simple (1 y 2).

Los defectos en la inmunidad celular, se caracterizan por alteraciones en los linfocitos T, y se encuentran frecuentemente en sujetos con leucemias o linfoma de Hodgkin, los que son víctimas frecuentes de varias *Micobacterias*, *Brucela*, *Salmonela*, *Cándida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis carinni*, *Toxoplasma gondii*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Influenza*, etc.

Los problemas sobre la inmunidad humoral, se ocasionan por fallas en la producción de inmunoglobulinas por las células B, y son características de enfermedades como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia descrita en 1944 por Waldenström (1906-1996), en las cuales son de temer infecciones por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* y algunos virus como varicela-zoster.

Las infecciones del aparato respiratorio, son la causa más frecuente de complicaciones infecciosas en sujetos con cáncer, sin embargo es conveniente recordar que las alteraciones en el parénquima pulmonar a veces no se pueden diferenciar de problemas metastáticos o hemorragias pulmonares. La fiebre es frecuente en casos de neoplasias, pero no siempre es atribuible a infección, sin embargo se debe tener presente porque, entre estos enfermos, es una de las principales causas de muerte, situación que se complica cuando se ha iniciado tratamiento con quimioterapia y la colocación de catéteres para su administración.

Anormalidades de los líquidos y electrolitos.

La complejidad del problema genera anomalías en los electrolitos que se agravan con el tratamiento.

Edema

El edema particularmente en estadios terminales, es frecuente y se debe a disfunción hepática y cardíaca así como a hipoproteinemia; sin embargo en general no es un problema serio. Muchas neoplasias ocasionan ascitis a tensión al invadir el peritoneo.

Sodio

La hiponatremia hipotónica puede ser ocasionada por secreción inadecuada de hormona antidiurética (HAD). Se caracteriza por orina poco concentrada, y se asocia con frecuencia a cáncer de cérvix, linfomas y leucemia; en algunos casos de neoplasia broncogénica se ha encontrado HAD en los tejidos tumorales.

La fiebre, dificultad respiratoria y diarrea son problemas que se presentan frecuentemente en estos pacientes, y esto condiciona hipernatremia por la pérdida importante de agua. Así mismo tienen cierta tendencia a desarrollar diabetes insípida (DI), cuadro en el que se excretan volúmenes elevados de orina diluida. En la de tipo central se compromete la secreción de HAD y este puede resultar por la invasión tumoral en la zona del eje hipotálamo-hipofisario o de los osmo-receptores. En la nefrogénica, la producción de HAD no se altera, pero los riñones no responden a ella, y esto se agrava por la quimioterapia, así mismo puede existir nefropatía ocasionada por el empleo de analgésicos, por obstrucción tumoral de los uréteres, o compromiso renal por mieloma.

Potasio

La **hipokalemia** se debe a pérdidas gastrointestinales o urinarias, particularmente si la ingesta es limitada. Algunos tumores como los vipomas y los adenomas vellosos se caracterizan por la gran secreción del catión. También puede

ser que en una respuesta adecuada al tratamiento, como sucede en las leucemias mielógenas, la altísima producción celular consume todo el K⁺ disponible.

Siempre se debe descartar a la pseudo-**hiperkalemia** por defecto en la toma de la muestra, particularmente en pacientes con leucocitosis o trombocitosis. La uropatía obstructiva bilateral por actividad tumoral puede ser una causa directa de hiperkalemia la cual también se presenta si existe rhabdomiólisis o síndrome de lisis tumoral.

Calcio.

La causa más frecuente de niveles bajos de calcio total, es la hipoalbuminemia, sin embargo el calcio iónico es normal por lo que no se requiere manejo alguno. La *hipocalcemia* iónica puede obedecer a la deficiencia de la paratohormona (HPT) o de calcitriol, a resistencia a la mismas, captación exagerada por el hueso o por precipitación de aniones orgánicos.

En los sujetos con cáncer, la disminución en los efectos de la HPT obedece a la hipomagnesemia, ya que compromete su secreción e interfiere con su acción sobre el hueso; también puede ser complicación del tratamiento quirúrgico de una neoplasia de cuello ya sea por extirpación o por lesión inadvertida.

Las deficiencias de calcitriol se dan por mala absorción intestinal ocasionada por insuficiencia pancreática, problemas gastrointestinales o alteraciones hepáticas, situaciones comunes en sujetos cancerosos.

La extirpación de un tumor del cuello en pacientes que cursan con hiperparatiroidismo secundario o terciario, puede ocasionar hipocalcemia muy grave en el postoperatorio, por el llamado *síndrome del hueso hambriento*, debido a la captación exagerada por la remineralización del hueso. También se encuentra hipo calcemia en enfermos que cursan con lesiones que tienen incremento en la actividad osteoblastica, como son los de cáncer de próstata y adenocarcinoma mamario.

La *hipercalcemia* es la alteración metabólica más frecuente. Se presenta entre el 10 y el 20% de los pacientes con cáncer, con una marcada predilección por aquellos con carcinoma escamoso pulmonar, de la mama y el mieloma múltiple. Esta ocasionada por una proteína relacionada con la paratohormona (PrPH), y por factores liberados por o en respuesta a las metástasis óseas, como son el factor necrosis tumoral (FNT), interleuquina 1 (IL-1), etc.

La PrPH tiene gran semejanza con la estructura aminoácida de la hormona paratiroidea, a cuyos receptores se une en sus células blanco del hueso y riñón, lo que resulta en marcado aumento en la reabsorción ósea y disminución en su excreción renal. Este exceso de PrPH además de ser de mal pronóstico, interfiere con el tratamiento empleando bisfosfonatos. En algunos tumores sólidos como el mamario y renal, la hipercalcemia aparece tardíamente y coincide con la presencia de metástasis óseas que producen una serie de mediadores incluyendo la PrPH y prostaglandinas, lo que incrementa la osteólisis local. En el mieloma múltiple, las células plasmáticas malignas producen interleuquinas, y algún factor de necrosis tumoral. En los linfomas Hodgkin y no Hodgkin las células tumorales aumentan

la conversión de 25 hidroxicolecalciferol a calcitriol, lo que a su vez aumenta la reabsorción intestinal y ósea de Ca^{+} .

Magnesio.

El *hipomagnesemia* se encuentra en casos de mala absorción intestinal, esteatorrea o diarrea, y no es raro encontrarla en pacientes con quimioterapia.

La *hipermagnesemia* es rara, y habitualmente se le encuentra por administración exógena a través de soluciones de hiperalimentación, laxantes, enemas y antiácidos.

Fósforo.

La *hipofosfatemia* puede ser el reflejo de la deficiencia corporal total, o de su paso agudo hacia el interior de la célula. En pacientes con la llamada *osteomalacia oncogénica*, hay una marcada excreción de fósforo por vía urinaria, asociada a calcitriol sérico bajo y osteomalacia, a pesar de existir niveles normales de paratohormona y normo calcemia; aunque el mecanismo por el que se origina este síndrome no se conoce, se acepta que el tumor que genera este cuadro, debe ser capaz de producir una sustancia que interfiere con la absorción renal de fosfato, e inhibe la actividad de la 25-hidroxicolecalciferol 1 alfa hidroxilasa. Curiosamente como en otros síndromes paraneoplásicos, la remoción del tumor es suficiente para restaurar su balance.

La *disfunción tubular renal* puede ser otra causa de hipofosfatemia, y esto sucede en pacientes con mieloma múltiple, por acción de la proteína descrita en 1848 por Henry Bence Jones (1814-1873), que al ser nefrotóxica, ocasiona fosfaturia.

La hipofosfatemia aguda, secundaria a una exagerada movilización del fósforo hacia el interior de la célula, se da en aquellas neoplasias caracterizadas por una gran proliferación de células malignas como sucede en la leucemia aguda, también puede presentarse como parte del síndrome del hueso hambriento resultante de la paratiroidectomía, a la que se asocia también hipocalcemia

La *hiperfosfatemia* se presenta cuando disminuye la excreción renal o aumenta el aporte exógeno o endógeno. La falla renal es la causa más común particularmente cuando esta llega a una filtración glomerular menor de 25mL/min.

El empleo de laxantes o enemas con sales de fósforo son causa común de sobrecarga exógena, particularmente si existe insuficiencia renal, ulceración de la mucosa colónica, obstrucción intestinal o íleo, circunstancias comunes en pacientes oncológicos. En presencia del *síndrome de lisis tumoral* (SLT), rabdomiolisis, hemólisis, infarto intestinal, hipertermia maligna y acidosis, ya sea metabólica o respiratoria, se presenta una sobre carga endógena exagerada, como lo es también con el empleo de bisfosfonatos para el tratamiento de mieloma o metástasis óseas.

Es conveniente recordar que al aumentar súbitamente el fosfato sérico, se puede presentar hipocalcemia y tetania por disminución en la producción de calcitriol y de la absorción intestinal de calcio, así como por su precipitación ya que cuando el producto calcio-fosfato es mayor de 70, existe el riesgo de calcificación ectópica.

Síndrome de lisis tumoral.

Se caracteriza por varias alteraciones metabólicas, entre las que se encuentra la hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipocalcemia e insuficiencia renal, y frecuentemente se le encuentra en pacientes con linfomas o leucemias, y en menor frecuencia con seminomas, y cánceres de la mama o pulmonar (de células pequeñas).

Existen las variantes la primaria o espontánea y la secundaria.

El síndrome espontáneo se da en las leucemias, linfomas y cáncer mamario, en el cual no hay fosfatemia porque las células tumorales, dada su altísima reproducción, captan todo el fosfato disponible.

El secundario, es consecuencia habitualmente del tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia, y en menor proporción, con el empleo de glucocorticoides, tamoxifen e interferón.

La *lisis tumoral* libera metabolitos intra celulares en tal cantidad, que sobrepasa la capacidad renal de excretarles, lo que se agrava con la precipitación tubular renal y ureteral de ácido úrico, xantinas y fosfato de calcio. Una buena recomendación para prevenirlo, es la administración de alopurinol a los pacientes oncológicos antes de iniciar su tratamiento.

Alcalosis metabólica.

El vómito y el empleo de succión gástrica son las causas más frecuentes del problema en pacientes cancerosos, también lo es el uso descuidado de diuréticos de asa y tiazidas, así como la administración de ciertos antibióticos como la carbencilina y la penicilina. Menos frecuente, pero que siempre hay que considerar, son el aldosteronismo primario, el síndrome de Cushing y los tumores productores de renina.

Acidosis metabólica.

El drenaje exagerado por sondas pancreáticas o biliares y la diarrea, pueden ocasionar acidosis hiperclorémica, lo que también sucede cuando se emplea el ileon o el colon como reservorios o conductos urinarios. Algunas sustancias citotóxicas, como el cisplatino y la estreptozocina, causan daño tubular renal al igual que los ya mencionados efectos nefrotóxicos de la proteína de Bence Jones.

Existe la llamada *acidosis láctica de cáncer* (ALC) descrita en pacientes con enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda y algunos sarcomas. No se conoce porque aparece, pero mejora cuando se inicia el tratamiento. La administración de esteroides, la producción ectópica del HACT y los tumores pancreáticos pueden desencadenar cetoacidosis diabética.

Síndromes paraneoplásicos (SPN).

Este término, se emplea para designar al conjunto de signos y síntomas, resultantes de la disfunción de órganos o tejidos distantes del tumor original, y son un típico ejemplo de que el cáncer es una *enfermedad sistémica*. Las manifestaciones de estos SPN, van desde alteraciones sistémicas mínimas incluyendo alteraciones

cutáneas, hasta graves como la hipercoagulabilidad y neuromiopatías. La mayoría de ellos obedecen a la producción y excreción por el tumor “*aberrante y sin control*”, de sustancias, algunas que semejan a productos hormonales normales, otras que interfieren con algunas proteínas circulantes, y algunas más que despiertan una respuesta inmune seria, que afecta particularmente al tejido neural.

Es por demás importante, recalcar el hecho que muchos de estos SPN, se manifiestan *antes* de que el tumor se haya reconocido, y es precisamente esta circunstancia la que lleva a su búsqueda. Sin embargo, **no** todos las pacientes que presentan estos síntomas obligadamente tienen un tumor maligno, igualmente la frecuencia de estos SPN varían con el tumor, así son frecuentes en el cáncer pulmonar de células pequeñas, y aún en ellos, sólo del 5% al 10% de los casos lo hacen.

El *síndrome de Cushing*, caracterizado por debilidad muscular, hipertensión arterial e hiperglicemia, siempre es un reto diagnóstico. Muchos tumores producen autónomamente y sin control alguno, una sustancia semejante a la HACT, que es responsable de los síntomas aún cuando no se trate de la hormona propiamente dicha; tal es el caso de la *pro-opiomelanocortina* (POMC) que es un precursor de la HACT, y es producida por algunos carcinomas medulares del tiroides. En estos casos, el síndrome Cushing está presente desde varios años antes de que se detecte el tumor tiroideo, en cuyos tejidos se pueden demostrar, por medio de hibridación in situ, la presencia de la POMC mRNA.

La *osteomalacia oncogénica*, es un SPN que se parece mucho al raquitismo hipofosfatémico genético, y es ocasionado por unas sustancias denominadas fosfatoninas, que inhiben la reabsorción tubular de fosfato y comprometen la síntesis de calcitriol. Son producidas por tumores de hueso y de tejidos blandos, los que al ser resecados quirúrgicamente ocasionan la normalización del fosfato sérico y el calcitriol, la desaparición de la fosfatúria y la mineralización del hueso.

Trosseau describió en 1865, la asociación de trombosis venosa con cáncer, y constituyen un síndrome caracterizado por trombosis venosa migratoria o recurrente, trombosis arterial, endocarditis marásmica y coagulación intravascular diseminada aguda o crónica. La causa puede ser, o la respuesta del huésped a las células tumorales o la producción por el tumor, de sustancias procoagulantes como mucina que estimula al factor tisular y una proteasa de la cisteína que activa al factor X. También se ha detectado la producción de anticuerpos anti-IL-8 en pacientes con trombosis migratoria y cáncer de pulmón.

Los SPN del *SNC*, se asocian a varios tumores pero con más frecuencia a las de células pequeñas del pulmón, los ginecológicos de la mama, linfoma de Hodgkin y los timomas. Aunque no muy frecuentes, la morbilidad neurológica es muy importante pudiendo afectarse el cerebro, el cerebelo, la médula espinal, los ganglios dorsales, las raíces nerviosas y las uniones neuromusculares. Desgraciadamente la mayoría de estas lesiones no sanan al eliminarse el tumor asociado, con ello, lo único que se logra es detener su progresión.

Existe suficiente evidencia para considerar que están mediadas por el sistema inmune, y que se ocasionan porque el tumor produce proteínas antigénicas (antígenos onconeurales), semejantes a las propias del sistema nervioso que pueden

despertar una respuesta “ciega” con anticuerpos que atacan directamente a las proteínas de la unión neuromuscular, de los nervios periféricos, o como sucede en el resto del SCN, en el cual estos *anticuerpos onconeurales*, aunque intervienen, no ocasionan directamente el daño neurológico, ya que se acepta que este resulta de mecanismos en los que participan células T citotóxicas, contra los antígenos blanco de los anticuerpos, a los que se suma la presencia de linfocitos B. Los anticuerpos constituyen excelentes marcadores de estos SPN y lógico de varios tumores, lo que permite la detección oportuna con posibilidades de tratamiento temprano, cuando se inicia la respuesta inmune, y con ello lograr la estabilización del SPN.

Otro mecanismo inmunológico, es el que se ocasiona por la producción de inmunoglobulinas o sus fragmentos por las células neoplásicas, como sucede en las discrasias de células plasmáticas (mieloma y macroglobulinemia). Estas inmunoglobulinas, tienen actividad específica de anticuerpo contra nervios periféricos, ya sea actuando por ejemplo contra la glucoproteína de la mielina o depositando amiloide. En casos de vasculitis cerebral no se ha identificado algún antígeno en específico, aunque es de suponer que existe.

La *caquexia cancerosa*, es un síndrome caracterizado por la pérdida exagerada de peso, anorexia, astenia y anemia. Se trata de un proceso metabólico en el cual literalmente se destruye la masa muscular y existen *anormalidades caóticas* en el metabolismo de las grasas y los carbohidratos, que no se detiene con la ingesta de alimentos o la administración de nutrición artificial, pero que va seguida de recuperación cuando se trata el tumor al que se asocia. No existe una clasificación ni una explicación evidente que explique a satisfacción esta aparatosa y gravísima complicación, sin embargo es de suponer que resulta de la interacción de productos tumorales, cambios neuroendócrinos, y la presencia de moléculas inflamatorias del huésped. La pérdida de la masa celular compromete la ambulación y la respiración; además se asocia a disminución en la capacidad inmunológica. Existe un marcado catabolismo, con anabolismo disminuido con niveles muy bajos de algunos factores anabólicos, como la insulina, el factor de crecimiento semejante a la insulina, las hormonas tiroideas, de crecimiento y testosterona. Se identifica la presencia aumentada de algunos elementos catabólicos como el glucagon, cortisol, citocinas pro inflamatorias, eicosanoides y una glucoproteína inductora de proteólisis producida por los tumores.

Entre todas ellas, parece existir consenso que las más importantes son las citocinas pro inflamatorias como las interleucinas 1-beta y 6 así como el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gama. Los mediadores inflamatorios, como los eicosanoides, que son ácidos grasos no saturados, se producen por varios tumores y parecen estar asociados a la pérdida de la masa muscular en estos estados catabólicos. Realmente, aún existe gran confusión en lo relacionado con el proceso fisiopatológico, que lleva a los enfermos a ese lamentable estado de degradación corporal, refractaria a todo manejo por enérgico que este sea, lo que queda claro que es muy diferente a la desnutrición ocasionada por hambruna.

En los párrafos anteriores se han mencionado algunos SPN para ejemplificar diversos mecanismos de acción sistémica de las neoplasias. El cirujano debe estar alerta para identificar la posible presencia de tumores malignos, en sujetos que no

tienen aún trastornos funcionales de otra naturaleza, pero que anuncian su presencia con un cuadro abigarrado de signos y síntomas sin explicación lógica. Podría ser este el único momento preciso para lograr la erradicación curativa de una neoplasia maligna.

Marcadores tumorales.

Comprenden moléculas muy variadas que se encuentran asociadas a las neoplasias malignas. Podrían ser resultantes por ejemplo, de la transformación celular, por acción de carcinógenos químicos o físicos, de virus, o por alteraciones genéticas predisponentes dentro de las células, lo que les lleva a la producción de estas substancias particulares. Estos marcadores tumorales pueden ser proteínas, enzimas, carbohidratos, ADN, ARN, gangliosidos, inmunoglobulinas y glucoproteínas. A pesar de la gran variedad sólo unos cuantos se presentan en la mayoría o en todos los tumores malignos. Es posible que por ejemplo sean producto de genes virales (ADN viral) que se detectan fácilmente porque no son parte de las células normales, al igual que las proteínas híbridas resultantes de las translocaciones cromosómicas, como el cromosoma Filadelfia de las leucemias mieloides crónicas o el factor de crecimiento epidérmico en los glioblastomas. También pueden obedecer a otros cambios genéticos, que induzcan a la transcripción de genes previamente silenciosos, lo que ocasiona una expresión exagerada de sus productos, o que dicha transcripción sea reducida o bloqueada totalmente. Las mutaciones genéticas, pueden darse en cualquier sitio de los genes, pero estos tienen las llamadas “manchas calientes” muy específicas de ellos (pero no de tumores), como son las mutaciones del *ras* y el *p53*. Las alteraciones en la metilación del ADN hacen que las células cancerosas expresen algunos antígenos tumorales como los llamados oncofetales.

De lo anterior se desprende, que hay muchísimos marcadores y varios mecanismos de producción, por lo que es verdaderamente complicado clasificarles, sin embargo una forma “gruesa” de hacerlo, es separarlos por su forma de expresión, ya sea que un marcador exclusivamente expresado por las células tumorales de una o más variedades histológicas, pero no de las células normales (marcador específico de tumor), o que se comparta su expresión entre células tumorales de diferente tipo y células normales también de diferentes tejidos (marcador asociado a tumor).

Los **marcadores específicos de tumor**, se pueden identificar a través de métodos inmunológicos (antígenos tumorales) o métodos moleculares genéticos, que detectan productos específicos de genes que sufrieron mutaciones por los agentes carcinógenos; entre ellos se encuentran los genes supresores de tumor, los oncogenes y los genes comprometidos en el crecimiento celular. Otros marcadores específicos son proteínas fusionadas por traslocaciones cromosómicas que crean quimeras o neo antígenos y otros más son genes codificados del ADN y ARN de varios virus, que se expresan en la composición genética de las células infectadas del huésped.

Los **marcadores asociados a tumor**, son realmente productos genéticos normales que pueden ser empleados como marcadores.

Desde luego son muchos más que los específicos y se subdividen en antígenos de diferenciación como el carcinoembrionario u oncofetal y en antígenos clonales. Los de diferenciación son linaje-específicos, lo que significa que hasta cierto grado también se expresan en las células normales del tejido de donde se origina la neoplasia, y en ocasiones lo hacen en células embrionarias o fetales y en algunos tumores, pero muy poco o nada en adultas sanas. Los antígenos clonales, se encuentran en baja frecuencia en los tejidos normales de los cuales se originó el tumor, y característicamente se expresan en las neoplasias de células B.

No es infrecuente que de las células tumorales, se desprendan moléculas o partes de ellas, un ejemplo de esto lo constituye el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida prostática. Igualmente, algunos tumores epiteliales producen la glucoproteína MUC-1 que se desprende de su superficie celular, y cuando se le encuentra en abundancia, se considera de mal pronóstico, aunque no se puede explicar aún su función exacta. Las hormonas son excelentes marcadores, tal es el caso de la gonadotropina coriónica fracción beta, que se asocia a tumores trofoblásticos y testiculares o la calcitonina producida por el cáncer medular de tiroides.

El terreno de los marcadores está expandiéndose rápidamente, aún falta un largo camino por recorrer y realmente hasta el momento, no se tienen muchos con gran especificidad, por lo que hay que tener cuidado con su interpretación y sumar todos los elementos diagnóstico disponible antes de emitir una opinión al enfermo. Es evidente que en cuanto se conozca más del genoma humano, se aumentará el número y sobre todo su calidad, lo que permitirá identificar no sólo la existencia de un tumor (incluyendo los casos de primarios desconocidos) sino hasta el subgrupo al que pertenece, y con ello además de poder seleccionar adecuadamente el mejor método terapéutico, valorar su eficacia y establecer el pronóstico con certeza.

Nomenclatura de los tumores malignos.

La palabra *oma* (Gr. *ōma* = sustantivo), se emplea frecuentemente en el sentido de describir a una tumoración o neoplasia del “tronco” al que se une, y ha sido mencionada en lo referente a las neoplasias benignas, sin embargo también se emplea mucho para designar lesiones malignas.

El término *sarcoma* (G. *sar* = carnoso) indica una neoplasia que se origina de tejidos mesenquimatosos (músculo, hueso, etc.). *Carcinoma* es una palabra empleada para denominar a tumores de origen epitelial (estomago, mama, etc.). El tipo de tejido en general antecede a cualquiera de los dos términos mencionados, así se dice “liposarcoma” o “adenocarcinoma” y a ambos se añadiría el sitio de origen: “osteosarcoma del fémur” o “carcinoma de células escamosas del pulmón”. Los tumores malignos originados en el tejido hematopoyético, siempre se acompañan del término “emia”, así leucemia identifica a la proliferación de las células blancas. Podría existir cierta confusión con “oma”, sin embargo hay algunas situaciones que la propia costumbre ha hecho que se comprenda sin dificultad, así por ejemplo cuando se encuentra cáncer en los ganglios linfáticos, se designa con el nombre de “linfoma” y no se requiere aumentar el calificativo de “maligno,” ya que la tradición ha hecho que se infiera su naturaleza, igual sucede en otros tumores

como el seminoma testicular o el melanoma (aunque en realidad se debiera llamar melanocarcinoma).

Recordamos la necesidad de emplear el término de cáncer polipoide, cuando la lesión sea maligna y pólipo simplemente cuando sea de naturaleza benigna. Ya con anterioridad se emplearon epónimos en relación a ciertos tumores como los linfomas de Hodgkin y de Burkitt, el sarcoma del hueso descrito en 1921 por James Swing (1866-1943) o el tumor renal de los niños que lleva el nombre de Wilms entre otros.

En algunas ocasiones, la lesión está muy poco diferenciada o totalmente indiferenciada y no es posible establecer el tejido de origen, a y se denomina simplemente como “lesión maligna indiferenciada o pobremente diferenciada”. Aunque en general los tumores se originan de una sola célula, es posible encontrar ocasionalmente algunos que contienen células diferentes entre sí, aunque provenientes de la misma capa germinal, en tal caso se denominan como tumores pleomórficos (Gr. *pelīōn* = más) o mixtos. Por teratoma (Gr. *teras* = monstruo) se entiende un tumor formado por células provenientes de varias capas germinales y se derivan de CTE, el término teratocarcinoma describe su naturaleza maligna. Los hamartomas, (Gr. *Hamartia* = falla) son masas desordenadas de células especializadas del tejido en que se encuentran, pero maduras y no son en sí neoplasias, se les encuentra al nacer, crecen al parejo del resto de los tejidos que les circundan, y lo dejan de hacer más tarde o involucionan, y desde luego no invaden ni producen metástasis.

Hay que ser muy cuidadoso al denominar a una neoplasia únicamente como cáncer, ya que si bien se puede tratar de una lesión maligna de acuerdo a su origen, puede tener un pronóstico totalmente diferente, como sucede por ejemplo con el linfoma gástrico y el adenocarcinoma del estómago. Finalmente, se debe aceptar que algunos tumores francamente son casi imposibles de clasificar con certeza, en estos casos los marcadores, la sintomatología y la evolución se convierten en auxiliares invaluable.

Termodinámica y cáncer

*“El verdadero misterio del Mundo no está
a en lo invisible, sino en lo que se ve”*

O. Wilde (1854-1900)

Metodológicamente hablando, la carcinogénesis ha sido abordada desde múltiples puntos de vista que van desde lo puramente médico y bioquímico hasta lo social y psicológico. Sin embargo cuando tenemos un paciente con cáncer, realmente enfrentamos un caos (Lat. *chaos* abertura) que tiene varias connotaciones, desde los fenómenos atómicos y moleculares que crearon un desorden inexplicable dentro de la célula, hasta el daño social al perder a uno de sus elementos, sin olvidar la confusión familiar que esto ocasiona. En el Universo se han creado estructuras extraordinariamente complejas que van desde las Galaxias distantes hasta el microcosmos de la célula viva. La diversidad y la complejidad de los sistemas organizados es tal, que podría sonar presuntuoso tratar de comprender los principios generales que los gobiernan, imaginemos simplemente el reto que tendríamos al

desear entender a las estrellas, o a un ser humano o a sus tejidos. Sin embargo si se aplican los principios de la termodinámica (iniciada en el siglo XIX), quizá se podrían comprender muchas facetas de este problema, aunque es de reconocer que su aplicación en mundos vivientes podría acompañarse de algunas dificultades; sin embargo la fuerza de la termodinámica radica en que sus leyes son generales y no dependen en sí de la estructura detallada de los sistemas. La segunda ley (son cuatro 0,1,2 y 3) señala en pocas palabras, que un sistema se va haciendo más desordenado a medida que evoluciona, por ejemplo los seres humanos nos hacemos viejos y morimos, no se diga lo que le sucede a nuestras células, sin embargo se van produciendo otros sistemas ordenados que substituyen a los primero, en nuestro caso somos substituidos con el nacimiento de otros humanos, nuestras células se programan para morir, y al mismo tiempo ya existe la señal para su reposición (¡ni una más ni una menos!). Sin embargo, crear el orden dentro de un sistema tiene un precio que hay que pagar, que es precisamente el aumento del desorden dentro del sistema total. A la habilidad para medir dicho desorden se le conoce como *entropía*, que precisamente calcula el número total de configuraciones “permisibles” dentro de un sistema, sin que se cambie el estado global ordenado; imaginemos los límites permisibles de los procesos dentro de una célula antes de considerarla anormal, al igual que los límites aceptables entre los que una sociedad puede existir antes de calificarla en extinción. La entropía de un sistema, mide el número de configuraciones internas escondidas dentro de él, es decir mide la ignorancia que tenemos sobre los detalles del sistema, quizá debamos preguntar ¿que tanto sabemos sobre la célula y particularmente sobre los límites dentro de los que la consideramos normal? ¿Podríamos “ver” a una célula cancerosa sobre la que tenemos mucha entropía, aún cuando es idéntica a sus vecinas sanas?

Precisamente, los estados precancerosos disipatogénicos de la célula deben ser nuestro objetivo, **antes** de que hayan dado el paso hacia la formación de la nueva estructura disipativa (célula cancerosa), y en consecuencia el inicio de un sistema caótico. Se puede dar el caso de que sepamos mucho de ella, es decir de la que cada día se tenga menos entropía sobre la célula cancerosa, y sin embargo, como lo es en la práctica, que el problema siga sin solución. Si deseamos ganar la batalla contra el cáncer, nuestros objetivos deben enfocarse en identificar cuando una célula aún normal, se está acercando al límite de esa normalidad, es decir cuando está a punto de alcanzar un estado crítico dispatogénico. Si logramos saber como reforzar sus mecanismos regenerativos y de defensa de la célula, para corregirse cuando aún hay oportunidad de remover radicalmente todos aquellos elementos que molecularmente han aumentado el peligro de convertirla en neoplásica, pero preservando la integridad y función de la célula en peligro, estaremos hablando de un triunfo significativo de la humanidad; sin duda el camino es aún largo y tortuoso pero apasionante para el investigador.

REFERENCIAS

1. The environments of stem cells—biology, ethics and policy. *CMAJ* 2002; 166(8):1005, 1007.
2. Information from your family doctor. Testicular cancer. *Am Fam Physician* 2004; 69(3):613-614.
3. Abraham MC, Shaham S. Necrosis and the serpin under't. *Dev Cell* 2007; 13(4):464-465.
4. Ahmad K. Replication checkpoint protects chromosomal fragile sites. *Lancet Oncol* 2003; 4 (2):67.
5. Akhtar FZ, Garabrant DH, Ketchum NS, Michalek JE. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med* 2004; 46(2):123-136.
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):21S-49S.
7. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6):1096-1106.
8. Algun E, Alici S, Topal C et al. Coexistence of subacute thyroiditis and renal cell carcinoma: a paraneoplastic syndrome. *CMAJ* 2003; 168(8):985-986.
9. Allen JY LMM. Radiation as a weapon of mass destruction. *Clin Ped Emerg Med* 2002; 3 (4):248-255.
10. Allen MS. Multiple benign lung tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15(3):310-314.
11. Altman JF, Lowe L, Redman B et al. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6):1150-1154.
12. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(1):77-85.
13. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342(14):1027-1038.
14. Arbiser JL, Mann KP, Losken EM et al. Presence of p16 hypermethylation and Epstein-Barr virus infection in transplant-associated hematolymphoid neoplasm of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):794-798.
15. Assennato G, Nesti M, Crosignani P. [Epidemiologic surveillance in occupational carcinogenesis]. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25(3):276-278.
16. Atkinson AR. Humoral immunodeficiencies associated with bone dysplasias. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21 (1):113-127.
17. Badr KM, Nolen JD, Derose PB, Cohen C. Muscle invasive schistosomal squamous cell carcinoma of the urinary bladder: frequency and prognostic significance of p53, BCL-2, HER2/neu, and proliferation (MIB-1). *Hum Pathol* 2004; 35(2):184-189.
18. Balakumaran BS, Febbo PG. New insights into prostate cancer biology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(4):773-796.

19. Balducci L, Beghe C. Prevention of cancer in the older person. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(3):505-528.
20. Balzano G, Zerbi A, Veronesi P, Cristallo M, Di C, V. Surgical treatment of benign and borderline neoplasms of the pancreatic body. *Dig Surg* 2003; 20(6):506-510.
21. Baron ED SS. Light treatment modalities for atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22 (1):125-140.
22. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 2003; 21(1):221-47, ix.
23. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):97S-104S.
24. Beeram M, Patnaik A. Targeting intracellular signal transduction. A new paradigm for a brave new world of molecularly targeted therapeutics. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(5):1089-1100.
25. Beilstein M, Silberg D. Cellular and molecular mechanisms responsible for progression of Barrett's metaplasia to esophageal carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):461-79, ix.
26. Ben BE, Mrad K, Driss M et al. [Placental metastasis of breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(7-8):545-548.
27. Ben SL. [Precancerous lesions of the buccal mucosa]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2001; 102(2):77-108.
28. Bergman R, Malkin L, Sabo E, Kerner H. MIB-1 monoclonal antibody to determine proliferative activity of Ki-67 antigen as an adjunct to the histopathologic differential diagnosis of Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3):500-504.
29. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23(1):1-25.
30. Blonski W, Reddy KR. Hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2008; 12(3):661-74, x.
31. Body JJ. [How to treat tumor-induced hypercalcemia]. *Rev Prat* 2003; 53(19):2128-2135.
32. Boeckler P, Grunenberger F, Ruellan A et al. [Hungry bone syndrome after surgical treatment of severe primary hyperparathyroidism: about 3 cases]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002; 63(1):8-12.
33. Boltze C, Mundschenk J, Unger N et al. Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4280-4286.
34. Boon T, van BN. Immunosurveillance against cancer and immunotherapy—synergy or antagonism? *N Engl J Med* 2003; 348(3):252-254.
35. Borner C, Monney L. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine? *Cell Death Differ* 1999; 6(6):497-507.
36. Bosch X. From epithelial cell to tumour cell. *Lancet Oncol* 2001; 2 (2):70.

37. Bosetti C, La VC, Lipworth L, McLaughlin JK. Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12(5):427-430.
38. Boughton B. Jamestown Canyon virus implicated in colon cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4 (2):65.
39. Bradbury J. Nobel prize winners tackle cancer through model systems. *Lancet Oncol* 2001; 2 (11):655.
40. Bradbury J. Lymphangiogenesis yields to investigation. *Lancet Oncol* 2001; 2 (3):128.
41. Breit S, Flaig MJ, Wolff H, Plewig G. Favre-Racouchot-like disease after radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1):117-119.
42. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):924-930.
43. Brower V. Virus might be linked to rare skin cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3):206.
44. Brown-Borg HM. Hormonal regulation of aging and life span. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(4):151-153.
45. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):504-515.
46. Brown H. Hormone hypersensitivity link to familial breast cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4(7):391.
47. Brown LM, Moradi T, Gridley G, Plato N, Dosemeci M, Fraumeni JF, Jr. Exposures in the painting trades and paint manufacturing industry and risk of cancer among men and women in Sweden. *J Occup Environ Med* 2002; 44(3):258-264.
48. Brugge D, Goble R. The history of uranium mining and the Navajo people. *Am J Public Health* 2002; 92(9):1410-1419.
49. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1):187-201.
50. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ et al. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001; 130(4):660-666.
51. Buffler PA, Kelsh M, Chapman P et al. Primary brain tumor mortality at a petroleum exploration and extraction research facility. *J Occup Environ Med* 2004; 46(3):257-270.
52. Bujanda L, Iriando C, Munoz C et al. Squamous metaplasia of the rectum and sigmoid colon. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(2):255-256.
53. Burton A. Are human beings natural hosts for cancer-causing monkey virus. *Lancet Oncol* 2004; 5 (1):4.
54. Burton A. Circumcision reduces cervical cancer risk. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (6):320.
55. Cairns RA, Khokha R, Hill RP. Molecular mechanisms of tumor invasion and metastasis: an integrated view. *Curr Mol Med* 2003; 3(7):659-671.

56. Carr NJ, McLean AD. A mucinous tumour of the urachus: adenoma or low grade mucinous cystic tumour of uncertain malignant potential? *Adv Clin Path* 2001; 5(3):93-97.
57. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103(5):1632-1634.
58. Castillo BV, Jr., Kaufman L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(1):149-172.
59. Chandrashekhar Y, Sen S. Gene therapy and pharmaceutical modulation of apoptosis. *Cardiol Clin* 2001; 19(1):173-90, x.
60. Chang CL, Wang SY, Wu CC et al. Microsatellite alterations in exfoliated cervical epithelia deoxyribonucleic acid as a marker for high-grade dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(1):108-115.
61. Chen-Kiang S. Cell-cycle control of plasma cell differentiation and tumorigenesis. *Immunol Rev* 2003; 194:39-47.
62. Chen F, Castranova V, Shi X. New insights into the role of nuclear factor-kappaB in cell growth regulation. *Am J Pathol* 2001; 159(2):387-397.
63. Chen SH, Pineda R. Epithelial and fibrous downgrowth: mechanisms of disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15(1):41-48.
64. Chen YC, Guo YL, Su HJ et al. Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan. *J Occup Environ Med* 2003; 45(3):241-248.
65. Chiao EY, Krown SE. Update on non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Curr Opin Oncol* 2003; 15(5):389-397.
66. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie* 2002; 84(1):75-82.
67. Chu DW, Li JC, Lee DW, Rong ZX, Chen XW, Chan AC. Unusual presentations of hepatic clonorchiasis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(4):637-639.
68. Collier AB. 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*—Radiotherapy in tumors of childhood (Reprinted from *J Pediatr* 1954; 44: 448-68). *J Pediatr* 2004; 144(4):484.
69. Contassot E, Gaide O, French LE. Death receptors and apoptosis. *Dermatol Clin* 2007; 25(4):487-501, vii.
70. Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(3):889-899.
71. Coulie PG, Karanikas V, Lurquin C et al. Cytolytic T-cell responses of cancer patients vaccinated with a MAGE antigen. *Immunol Rev* 2002; 188:33-42.
72. Cox JT. Management of precursor lesions of cervical carcinoma: history, host defense, and a survey of modalities. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):751-785.
73. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2511-2516.
74. Crino PB, Duhaime AC, Baltuch G, White R. Differential expression of glutamate and GABA-A receptor subunit mRNA in cortical dysplasia. *Neurology* 2001; 56(7):906-913.

75. Cross KJ, Mustoe TA. Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83(3):531-45, vi.
76. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):537-49, x.
77. Cui JH, Krueger U, Henne-Bruns D, Kremer B, Kalthoff H. Orthotopic transplantation model of human gastrointestinal cancer and detection of micrometastases. *World J Gastroenterol* 2001; 7(3):381-386.
78. D'Hooghe TM, Debrock S, Meuleman C, Hill JA, Mwenda JM. Future directions in endometriosis research. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30(1):221-244.
79. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003; 196(6):965-974.
80. Daibata M, Nemoto Y, Takemoto S, Miyoshi I, Taguchi H. Epstein-Barr virus in concomitant gastric carcinoma and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Med* 2003; 114(6):509-510.
81. Dar MM, Kwak LW. Vaccination strategies for lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2003; 5(5):380-386.
82. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1543-1554.
83. de Wilt JH, McCarthy WH, Thompson JF. Surgical treatment of splenic metastases in patients with melanoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):38-43.
84. de ME, Regnault V, Lecompte T et al. Antibodies to interleukin-8 and paraneoplastic catastrophic recurrent thromboses. *Am J Med* 2001; 111(7):580-581.
85. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(5):883-917.
86. Della BP, Pappalardo A, Riva S, Tondo C, Fassini G, Trevisi N. Non-contact mapping to guide catheter ablation of intolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2002; 23(9):742-752.
87. DeLong MJ, Schmitt D, Scott KM, Ramakumar S, Lien YH. Multicentric papillary renal carcinoma in renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2):381-384.
88. Dergunova LV, Raevskaia NM, Volosheniuk EL, Limborskaia SA. [Expression peculiarities of EGR1, neurotrophins and their receptor genes in human lung cancer and in normal lung tissue]. *Mol Gen Mikrobiol Virusol* 2007;(2):25-30.
89. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35(2):199-viii.
90. Donaldson SS, Hancock SL. Second cancers after Hodgkin's disease in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334(12):792-794.
91. Dropcho EJ. Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurol Clin* 2002; 20(1):85-122, vi.
92. Du MQ IP. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3 (2):97-104.

93. Du MQ, Diss TC, Liu H et al. **KSHV—and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder**. *Blood* 2002; 100(9):3415-3418.
94. Edmister KA, Sundaram M. Oncogenic osteomalacia. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(3):191-196.
95. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003; 124(5):1916-1923.
96. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5(1):87-107, vi.
97. Elder RT, Benko Z, Zhao Y. HIV-1 VPR modulates cell cycle G2/M transition through an alternative cellular mechanism other than the classic mitotic checkpoints. *Front Biosci* 2002; 7:d349-d357.
98. Epstein MA. Reflections on Epstein-Barr virus: some recently resolved old uncertainties. *J Infect* 2001; 43(2):111-115.
99. Escobar MA, Civerolo EL, Summerfelt KR, Dandekar AM. RNAi-mediated oncogene silencing confers resistance to crown gall tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(23):13437-13442.
100. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1681-1691.
101. Fadl-Elmula I, Kytola S, Leithy ME et al. Chromosomal aberrations in benign and malignant bilharzia-associated bladder lesions analyzed by comparative genomic hybridization. *BMC Cancer* 2002; 2:5.
102. Falkenberry SS, Legare RD. Risk factors for breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(1):159-172.
103. Feitelson MA, Pan J, Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy. *Surg Clin North Am* 2004; 84(2):339-354.
104. Felix JC. The science behind the effectiveness of in vivo screening. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3 Suppl):S8-12.
105. Ferlin A, Simonato M, Bartoloni L et al. The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4273-4279.
106. Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1990; 50(19):6130-6138.
107. Filik L, Biyikoglu I, Akdogan M, Oguz D, Koklu S, Koksal AS. Two cases with hepatocellular carcinoma and spleen metastasis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(2):138-140.
108. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol* 2009; 1(1):11.
109. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol* 2009; 10(7):718-726.
110. Forschner A, Harms D, Metzler G et al. Ulcerated epithelioid hemangioendothelioma of the foot in childhood. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1):113-116.

111. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2001; 2(5):278-289.
112. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1365-1375.
113. Funk GA, Gosert R, Hirsch HH. Viral dynamics in transplant patients: implications for disease. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7):460-472.
114. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg* 2004; 198(3):341-348.
115. Furukawa Y. Cell cycle control genes and hematopoietic cell differentiation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(2):225-231.
116. Ganz PA. The price of anticancer intervention. Treatment-induced malignancy. *Lancet Oncol* 2002; 3(9):575-576.
117. Garber PM, Rine J. Overlapping roles of the spindle assembly and DNA damage checkpoints in the cell-cycle response to altered chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 2002; 161(2):521-534.
118. Genna M, Leopardi F, Valloncini E, Molfetta M, De MG, Castelli A. [Metachronous splenic metastasis of colon cancer. A case report]. *Minerva Chir* 2003; 58(6):811-814.
119. Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tyring SK. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5):641-655.
120. Geubel AP, Sempoux C, Rahier J. Bile duct disorders. *Clin Liver Dis* 2003; 7(2):295-309.
121. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6):1369-92, viii.
122. Goodson-Gregg N, De Stasio EA. Reinventing the ames test as a quantitative lab that connects classical and molecular genetics. *Genetics* 2009; 181(1):23-31.
123. Greaves M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? *Lancet Oncol* 2002; 3(4):244-251.
124. Green JJ, Heymann WR. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in a smallpox vaccination scar. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(5 Suppl): S54-S55.
125. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21(3-4):363-380.
126. Habeck M. Military personnel sue over radar-related cancers. *Lancet Oncol* 2002; 3 (2):67.
127. Haber MM. Histologic precursors of gastrointestinal tract malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):395-419.
128. Haga S, Nakayama M, Tatsumi K et al. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncol Rep* 2001; 8(6):1215-1219.

129. Hahn WC. Immortalization and transformation of human cells. *Mol Cells* 2002; 13(3):351-361.
130. Halder RM, Ara CJ. Skin cancer and photoaging in ethnic skin. *Dermatol Clin* 2003; 21(4):725-32, x.
131. Halon A, Patrzalek D, Rabczynski J. Critical overview of the current status of organ donors with primary central nervous system tumors. *Ann Transplant* 2002; 7(1):6-14.
132. Hao Z, Koriyama C, Akiba S et al. The Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Southern and Northern China. *Oncol Rep* 2002; 9(6):1293-1298.
133. Harwood CA, McGregor JM, Swale VJ et al. High frequency and diversity of cutaneous appendageal tumors in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(3):401-408.
134. Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(9):837-845.
135. Hatori M, Matsuda M, Kokubun S. Ossification of Achilles tendon—report of three cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122(7):414-417.
136. Haydon AM, Jass JR. Emerging pathways in colorectal-cancer development. *Lancet Oncol* 2002; 3(2):83-88.
137. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(6):344-352.
138. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83(3):483-507.
139. Henske EP. Metastasis of benign tumor cells in tuberous sclerosis complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 38(4):376-381.
140. Her C. Nasopharyngeal cancer and the Southeast Asian patient. *Am Fam Physician* 2001; 63(9):1776-1782.
141. Herzinger T, Flaig M, Diederich R, Rocken M. Basal cell carcinoma of the toenail unit. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(2):277-278.
142. Hetsu SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 279(4):300-307.
143. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E et al. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3):538-540.
144. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(10):611-623.
145. Hoffman-Goetz L. Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11):1828-1833.
146. Hoskin P. The price of anticancer intervention. Secondary malignancies after radiotherapy. *Lancet Oncol* 2002; 3(9):577-578.
147. Houck WV, Broderick TJ, Cohen SA, Cohen NM. Benign metastasizing leiomyoma. *Surg Endosc* 2002; 16(4):716.
148. Hsu HC, Mountz JD. Origin of late-onset autoimmune disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(1):65-82, vi.

149. Huang KG, Wang CJ, Chang TC et al. Management of port-site metastasis after laparoscopic surgery for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):16-21.
150. Hughes MA, Wang A, DeWeese TL. Two secondary malignancies after radiotherapy for seminoma: case report and review of the literature. *Urology* 2003; 62(4):748.
151. Hullar TE, Lustig LR. Paget's disease and fibrous dysplasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(4):707-732.
152. Isaacs H, Jr. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 2002; 27(5):333-342.
153. Iwata T, Miyata Y, Kanda S et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in conventional renal cell carcinoma: association with vascular endothelial growth factors A to D immunohistochemistry. *Urology* 2008; 71(4):749-754.
154. Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2):203-218.
155. Jacobs P, Wood L. Hematology of malnutrition, part one. *Dis Mon* 2003; 49(10):555-618.
156. Jacobs P, Wood L. Hematology of malnutrition. Part two. *Dis Mon* 2003; 49(11):624-690.
157. Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2467-2473.
158. Jankowski MK, Ogilvie GK, Lana SE et al. Matrix metalloproteinase activity in tumor, stromal tissue, and serum from cats with malignancies. *J Vet Intern Med* 2002; 16(1):105-108.
159. Jellouli-Elloumi A, Kochbati L, Dhraief S, Ben RK, Maalej M. [Cancers arising from burn scars: 62 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130(4):413-416.
160. Jewett MA, Grabowski A, McKiernan J. Management of recurrence and follow-up strategies for patients with nonseminoma testis cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4):819-830.
161. Jiang N, Benard CY, Kebir H, Shoubridge EA, Hekimi S. Human CLK2 links cell cycle progression, apoptosis, and telomere length regulation. *J Biol Chem* 2003; 278(24):21678-21684.
162. Joyce NC, Harris DL, Mello DM. Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: contact inhibition and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(7):2152-2159.
163. Kaban K, Herbst RS. Angiogenesis as a target for cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(5):1125-1171.
164. Kapoor M, Chan GZ. Fluid and electrolyte abnormalities. *Crit Care Clin* 2001; 17(3):503-529.
165. Katz JP, Kaestner KH. Cellular and molecular mechanisms of carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):379-394.
166. Kaufman HL, Di VJ, Jr., Horig H. Immunotherapy for pancreatic cancer: current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(1):159-97, viii.

167. Kelly J, Spolski R, Imada K, Bollenbacher J, Lee S, Leonard WJ. A role for Stat5 in CD8+ T cell homeostasis. *J Immunol* 2003; 170(1):210-217.
168. Kelly P. Hereditary breast cancer considering Cowden syndrome: a case study. *Cancer Nurs* 2003; 26(5):370-375.
169. Khachemoune A. Photo quiz. Chronic ulcerated lesion on the face. *Am Fam Physician* 2001; 64(11):1883-1884.
170. Khuri FR, Lee JS, Lippman SM et al. Modulation of proliferating cell nuclear antigen in the bronchial epithelium of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(4):311-318.
171. Kim JH, Kim YT, Lim HK, Kim YH, Sung SW. Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(5):828-832.
172. Kimmelman J. Protection at the cutting edge: the case for central review of human gene transfer research. *CMAJ* 2003; 169(8):781-782.
173. Kinsara AJ, Zaman L, Gorgels A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Emerg Med* 2001; 19(1):67-70.
174. Kobayashi T, Tada S, Tsuyama T, Murofushi H, Seki M, Enomoto T. Focus-formation of replication protein A, activation of checkpoint system and DNA repair synthesis induced by DNA double-strand breaks in *Xenopus* egg extract. *J Cell Sci* 2002; 115(Pt 15):3159-3169.
175. Konety BR, Nelson JB. Nonandrogenic mediators of prostatic growth. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(3):459-476.
176. Korbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair—a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349(6):570-582.
177. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* 1994; 130(8):1018-1021.
178. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Topical enzyme therapy for skin diseases? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3):463-466.
179. Krown SE, Von Roenn JH. Oncologic complications of HIV infection—Preface. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17 (3):XI-XII.
180. Kulaeva OI, Draghici S, Tang L, Kraniak JM, Land SJ, Tainsky MA. Epigenetic silencing of multiple interferon pathway genes after cellular immortalization. *Oncogene* 2003; 22(26):4118-4127.
181. Lackner H. The price of anticancer intervention. A paediatric perspective. *Lancet Oncol* 2002; 3(9):576-577.
182. Lamm SH, Engel A, Kruse MB et al. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and 30 years of observation. *J Occup Environ Med* 2004; 46(3):298-306.
183. Lawler LP. MR imaging of the bladder. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(1):161-177.
184. LeBoit PE. A testable hypothesis in a “borderline” neoplasm. *Am J Dermatopathol* 2002; 24(1):89-91.

185. Lerman SE, Liao JC. Neonatal circumcision. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(6):1539-1557.
186. Leu HB, Yu WC, Hsu TL. A heart insulated by fat. *Am J Med* 2004; 116(10):718-719.
187. Lewanski CR, Gullick WJ. Radiotherapy and cellular signalling. *Lancet Oncol* 2001; 2(6):366-370.
188. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3(1):27-34.
189. Liu K, Zuo C, Luo QK, Suen JY, Hanna E, Fan CY. Promoter hypermethylation and inactivation of hMLH1, a DNA mismatch repair gene, in head and neck squamous cell carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12(1):50-56.
190. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001; 85(9):1335-1339.
191. Lockwood DS, Yeadon TM, Clouston AD et al. Tumor progression in hepatocellular carcinoma: relationship with tumor stroma and parenchymal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(6):666-672.
192. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(4):775-810.
193. Ma L, de RA, Bertheau P et al. Expression of amphiregulin and epidermal growth factor receptor in human breast cancer: analysis of autocrine and stromal-epithelial interactions. *J Pathol* 2001; 194(4):413-419.
194. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):143-161.
195. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(3):131-140.
196. Maluf FC, Spriggs D. Anthracyclines in the treatment of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1):18-31.
197. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3561-3566.
198. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91(10):1195-1198.
199. Marsh GM, Gula MJ, Youk AO, Buchanich JM, Churg A, Colby TV. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: II. Mortality from mesothelioma. *J Occup Environ Med* 2001; 43(9):757-766.
200. Mayayo E, Blazquez S, Gomez-Aracil V, Sauri A, Martinez S. Spleen metastasis from thyroid carcinoma. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2003; 47(6):1116-1118.
201. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Fasoulaki M, Gourtsoyiannis N. Risk estimation of radiation-induced thyroid cancer from treatment of brain tumors in adults and children. *Int J Oncol* 2003; 22(1):221-225.

202. Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(3):673-96, v.
203. McCall CO, Chen SC. Squamous cell carcinoma of the legs in African Americans. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):524-529.
204. McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, Longnecker MP. Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35(3):787-795.
205. McMahan S, Lutz R, Meyer J. Should the threshold limit value for power frequency (60 Hz) magnetic fields be changed? Perceptions among scientists and other risk experts. *AIHA J (Fairfax, Va)* 2002; 63(5):636-640.
206. Middleton MR, Margison GP. Improvement of chemotherapy efficacy by inactivation of a DNA-repair pathway. *Lancet Oncol* 2003; 4(1):37-44.
207. Mihalescu D, Shore-Freedman E, Mukani S, Lubin J, Ron E, Schneider AB. Multiple neoplasms in an irradiated cohort: pattern of occurrence and relationship to thyroid cancer outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3236-3241.
208. Miller SL, Hoffer FA. Malignant and benign bone tumors. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(4):673-699.
209. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4(3):167-176.
210. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5(4):240-247.
211. Mobley JA, Brueggemeier RW. Estrogen receptor-mediated regulation of oxidative stress and DNA damage in breast cancer. *Carcinogenesis* 2004; 25(1):3-9.
212. Montagnier L. Historical essay. A history of HIV discovery. *Science* 2002; 298(5599):1727-1728.
213. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy. *Chest* 2002; 122(6):1902-1908.
214. Moyad MA. Potential lifestyle and dietary supplement options for the prevention and postdiagnosis of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2002; 29(1):31-48, viii.
215. Mulayim N, Gucer F. Borderline smooth muscle tumors of the uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):171-181.
216. Mulders P, Bleumer I, Oosterwijk E. Tumor antigens and markers in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30(3):455-465.
217. Myron KH, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74(3):358-362.
218. Nabi G, Gupta NP, Gandhi D. Skeletal muscle metastasis from transitional cell carcinoma of the urinary bladder: clinicoradiological features. *Clin Radiol* 2003; 58(11):883-885.

219. Naf D, Krupke DM, Sundberg JP, Eppig JT, Bult CJ. The Mouse Tumor Biology Database: a public resource for cancer genetics and pathology of the mouse. *Cancer Res* 2002; 62(5):1235-1240.
220. Nash GF, Walsh DC, Kakkar AK. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol* 2001; 2(10):608-613.
221. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(7):425-430.
222. Nelson K. Rare blood disorder links kinases and cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4 (5):264.
223. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M et al. Clinical case seminar: Fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4088-4094.
224. Nelson PJ, Daniel TO. Emerging targets: molecular mechanisms of cell contact-mediated growth control. *Kidney Int* 2002; 61(1 Suppl):S99-105.
225. Nesheim S, Jamieson DJ, Danner SP et al. Primary human immunodeficiency virus infection during pregnancy detected by repeat testing. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2):149-5.
226. Newton R, Ziegler J, teenyi-Agaba C et al. The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Br J Cancer* 2002; 87(3):301-308.
227. Nguyen A, Yaffe MB. Proteomics and systems biology approaches to signal transduction in sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(1 Suppl):S1-S6.
228. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2002; 183(1):80-86.
229. Niva CC, Lee JM, Myohara M. Glutamine synthetase gene expression during the regeneration of the annelid *Enchytraeus japonensis*. *Dev Genes Evol* 2008; 218(1):39-46.
230. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(2):249-60, vii.
231. Ogg MM, Patterson JL. RNA binding domain of Jamestown Canyon virus S segment RNAs. *J Virol* 2007; 81(24):13754-13760.
232. Ohtake S, Cheng J, Ida H et al. Precancerous foci in pleomorphic adenoma of the salivary gland: recognition of focal carcinoma and atypical tumor cells by P53 immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(10):590-597.
233. Onuk MD, Oztopuz A, Memik F. Risk factors for esophageal cancer in eastern Anatolia. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(47):1290-1292.
234. Orellana C. Cancer cells go primitive. *Lancet Oncol* 2003; 4 (3):132.
235. Ortega ME. AIDS-related malignancies—a new approach. *AIDS Rev* 2008; 10(2):125-126.
236. Oseni T, Jatoi I. An overview of the role of prophylactic surgery in the management of individuals with a hereditary cancer predisposition. *Surg Clin North Am* 2008; 88(4):739-58, vi.
237. Outka G. Genetics of childhood disorders: XLI. Stem cell research, part 5: ethical questions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(8):1017-1019.

238. Padiyar A, Hricik DE. In the literature: cancer incidence before and after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(6):732-735.
239. Pakakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6):1393-1413.
240. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J* 2001; 141(5):784-791.
241. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J* 2001; 141(5):784-791.
242. Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(1):77-88, vi.
243. Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(2 Suppl):S35-S38.
244. Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30(3):437-54, vii.
245. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician* 2003; 68(6):1075-1082.
246. Petersen BE, Terada N. Stem cells: a journey into a new frontier. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(8):1773-1780.
247. Petersen SR. Done vida—donate life: a surgeon's perspective of organ donation. *Am J Surg* 2007; 194(6):701-708.
248. Phelan JA. Viruses and neoplastic growth. *Dent Clin North Am* 2003; 47(3):533-543.
249. Phillipson RP, Tobi SE, Morris JA, McMillan TJ. UV-A induces persistent genomic instability in human keratinocytes through an oxidative stress mechanism. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(5):474-480.
250. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg* 2003; 196(1):45-50.
251. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(1):1-19.
252. Popescu NC. Fragile sites and cancer genes on the short arm of chromosome 8. *Lancet Oncol* 2004; 5(2):77.
253. Popescu NC. Genetic alterations in cancer as a result of breakage at fragile sites. *Cancer Lett* 2003; 192(1):1-17.
254. Pukkala E, Weiderpass E. Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971-95. *Int J Cancer* 2002; 102(6):643-648.
255. Rajaraman R, Guernsey DL, Rajaraman MM, Rajaraman SR. Stem cells, senescence, neosis and self-renewal in cancer. *Cancer Cell Int* 2006; 6:25.
256. Rao J, Dekoven JG, Beatty JD, Jones G. Cutaneous angiosarcoma as a delayed complication of radiation therapy for carcinoma of the breast. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3):532-538.

257. Rapetti S, Francia G, Iacono C et al. An unusual case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Chir Ital* 2003; 55(2):235-241.
258. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Wysoczynski M et al. Hunt for pluripotent stem cell—regenerative medicine search for almighty cell. *J Autoimmun* 2008; 30(3):151-162.
259. Rego MA, Sousa CS, Kato M, de Carvalho AB, Loomis D, Carvalho FM. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 2002; 44(9):874-881.
260. Reiss K, Khalili K. Viruses and cancer: lessons from the human polyomavirus, JCV. *Oncogene* 2003; 22(42):6517-6523.
261. Richmond A, Cheng-Wu Z, Zarmi Y. Efficient use of strong light for high photosynthetic productivity: interrelationships between the optical path, the optimal population density and cell-growth inhibition. *Biomol Eng* 2003; 20(4-6):229-236.
262. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest* 2003; 124(3 Suppl):58S-68S.
263. Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3):484-501.
264. Riley LB, Desai DC. The molecular basis of cancer and the development of targeted therapy. *Surg Clin North Am* 2009; 89(1):1-15, vii.
265. Rivasi F, Gasser B, Collina G, Massolo F, Philippe E. [Congenital fetal neuroblastoma]. *Ann Pathol* 2001; 21(1):76-80.
266. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006; 74(3):429-434.
267. Rohan TE, Burk RD, Franco EL. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4 Suppl):S37-S39.
268. Romagnoli R, Collard JM, Gutschow C, Yamusah N, Salizzoni M. Outcomes of dysplasia arising in Barrett's esophagus: a dynamic view. *J Am Coll Surg* 2003; 197(3):365-371.
269. Rosano L, Varmi M, Salani D et al. Endothelin-1 induces tumor proteinase activation and invasiveness of ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 2001; 61(22):8340-8346.
270. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349(3):267-274.
271. Rubin H. Selective clonal expansion and microenvironmental permissiveness in tobacco carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21(48):7392-7411.
272. Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17(3):531-viii.
273. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4):853-867.
274. Sansom C. Single mutant gene might explain many common cancers. *Lancet Oncol* 2003; 4 (10):589.

275. Sasaki H, Moriyama S, Nakashima Y et al. Expression of the MTA1 mRNA in advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35(2):149-154.
276. Savelli L, De IP, Santini D et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4):927-931.
277. Scadden DT. AIDS-related malignancies. *Annu Rev Med* 2003; 54:285-303.
278. Schatteman P, Willemsen P, Vanderveken M, Lockefeer F, Vandebroek A. Skeletal muscle metastasis from a conventional renal cell carcinoma, two years after nephrectomy: a case report. *Acta Chir Belg* 2002; 102(5):351-352.
279. Scheurleer-Hommes ML, Schaafsma MR, Kluin-Nelemans JC. Lactic acidosis in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1994; 8(6):1065-1066.
280. Schiavetti A, Clerico A, De P, Bernardini L, Moleti ML. Medulloblastoma as a secondary malignancy after radiotherapy-free treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(7):562-564.
281. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286(24):3106-3114.
282. Schumacher B, Alpi A, Garter A. Cell cycle: check for asynchrony. *Curr Biol* 2003; 13(14):R560-R562.
283. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol* 2003; 4(8):472-480.
284. Schwartz MF, Lee SJ, Duong JK, Eminaga S, Stern DF. FHA domain-mediated DNA checkpoint regulation of Rad53. *Cell Cycle* 2003; 2(4):384-396.
285. Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest* 1994; 70(1):6-22.
286. Senderowicz AM. Cyclin-dependent kinases as new targets for the prevention and treatment of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(5):1229-1253.
287. Senderowicz AM. Novel direct and indirect cyclin-dependent kinase modulators for the prevention and treatment of human neoplasms. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52 Suppl 1:S61-S73.
288. Senior K. Cancer cells and their bitter-sweet sugar coats. *Lancet Oncol* 2002; 3 (3):129.
289. Senior K. Subclinical metastases identified from stored biopsy samples. *Lancet Oncol* 2003; 4(11):651.
290. Senior CA, Quinn M, Consonni D, Zappa M. Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29(1):51-59.
291. Sepulveda AR, Graham DY. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):517-35, x.
292. Setlow RB. Human cancer: etiologic agents/dose responses/DNA repair/cellular and animal models. *Mutat Res* 2001; 477(1-2):1-6.

293. Sharma DC. Genetic explanation for oral cancer in India. *Lancet Oncol* 2002; 3 (7):392.
294. Sheldon CA. The pediatric genitourinary examination. Inguinal, urethral, and genital diseases. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(6):1339-1380.
295. Shera KA, Shera CA, McDougall JK. Small tumor virus genomes are integrated near nuclear matrix attachment regions in transformed cells. *J Virol* 2001; 75(24):12339-12346.
296. Sheweita SA, Mostafa MH, Ebid F, El-Sayed W. Changes in expression and activity of glutathione S-transferase in different organs of schistosoma haematobium-infected hamster. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17(3):138-145.
297. Sheweita SA, El-Shahat FG, Bazeed MA, bu El-Maati MR, O'Connor PJ. Effects of Schistosoma haematobium infection on drug-metabolizing enzymes in human bladder cancer tissues. *Cancer Lett* 2004; 205(1):15-21.
298. Simon C, Simon M, Zenner HP. [Inhibition of cellular signal transduction cascades. A future anti-invasive therapeutic strategy for cancers of the head and neck region]. *HNO* 2002; 50(1):14-20.
299. Smallridge RC, Bourne K, Pearson BW, Van Heerden JA, Carpenter PC, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4565-4568.
300. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287(16):2114-2119.
301. Sordet O, Khan QA, Kohn KW, Pommier Y. Apoptosis induced by topoisomerase inhibitors. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3(4):271-290.
302. Soria JC, Kim ES, Fayette J, Lantuejoul S, Deutsch E, Hong WK. Chemoprevention of lung cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4(11):659-669.
303. Spinardi-Barbisan AL, Kaneno R, Barbisan LF, Viana de Camargo JL, Rodrigues MA. Chemically induced immunotoxicity in a medium-term multiorgan bioassay for carcinogenesis with Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194(2):132-140.
304. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
305. Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, Helliwell BE, Murphy HB. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *N Engl J Med* 1975; 293(9):419-424.
306. Spruck CH, Strohmaier HM. Seek and destroy: SCF ubiquitin ligases in mammalian cell cycle control. *Cell Cycle* 2002; 1(4):250-254.
307. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990; 348(6303):747-749.
308. Stang A, Ahrens W, Broman K et al. Undescended testis and the risk of testicular cancer: importance of source and classification of exposure information. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5):1050-1056.

309. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* 2003; 348(18):1777-1785.
310. Stefanaki C, Stefanaki K, Antoniou C et al. Cell cycle and apoptosis regulators in Spitz nevi: comparison with melanomas and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5):815-824.
311. Steinert M, Weiss M, Gottlob P et al. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3):417-423.
312. Stephenson J. Erythropoietin boosts survival after radiotherapy. *Lancet Oncol* 2001; 2 (12):711.
313. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160:251-258.
314. Stone JL, Hockley AD. Percivall Pott and the miners of Cornwall. *Br J Neurosurg* 2002; 16(5):501-506.
315. Subramanian A, Harris A, Piggott K, Shieff C, Bradford R. Metastasis to and from the central nervous system—the ‘relatively protected site’. *Lancet Oncol* 2002; 3(8):498-507.
316. Surh CD, Sprent J. Regulation of naive and memory T-cell homeostasis. *Microbes Infect* 2002; 4(1):51-56.
317. Takami H, Shikata J, Kakudo K, Yashiro T, Ito K. [Diagnosis and treatment of the precancer state in hereditary medullary thyroid carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16(4 Pt 2-3):1657-1661.
318. Tamm I, Schriever F, Dorken B. Apoptosis: implications of basic research for clinical oncology. *Lancet Oncol* 2001; 2(1):33-42.
319. Tanaka K, Nishioka J, Kato K et al. Mitotic checkpoint protein hsMAD2 as a marker predicting liver metastasis of human gastric cancers. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92(9):952-958.
320. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician* 2004; 69(2):333-339.
321. Tazawa H, Okada F, Kobayashi T et al. Infiltration of neutrophils is required for acquisition of metastatic phenotype of benign murine fibrosarcoma cells: implication of inflammation-associated carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003; 163(6):2221-2232.
322. Tchou J, Morrow M. Available models for breast cancer risk assessment: how accurate are they? *J Am Coll Surg* 2003; 197(6):1029-1035.
323. Tettamanti G, Grimaldi A, Valvassori R, Rinaldi L, de EM. Vascular endothelial growth factor is involved in neoangiogenesis in *Hirudo medicinalis* (Annelida, Hirudinea). *Cytokine* 2003; 22(6):168-179.
324. Tewari KS, DiSaia PJ. Primary prevention of uterine cervix cancer: focus on vaccine history and current strategy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29(4):843-68, ix.
325. Thomas LB, Popper H, Berk PD, Selikoff I, Falk H. Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas. *N Engl J Med* 1975; 292(1):17-22.

326. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma—molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5(1):11-18.
327. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 2004; 9(1):13-24.
328. Tolcher AW. Regulators of apoptosis as anticancer targets. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(5):1255-1267.
329. Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3(8):508-513.
330. Turken O, Etiz D, Orhan B et al. Muscle metastasis as initial manifestation of epidermoid carcinoma of the lung. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14(2):129-131.
331. Unsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med* 2004; 98(2):93-98.
332. Valenzuela CY. [Scientific ethics of therapeutic abortion]. *Rev Med Chil* 2003; 131(5):562-568.
333. Vallette-Kasic S, Figarella-Branger D, Grino M et al. Differential regulation of proopiomelanocortin and pituitary-restricted transcription factor (TPIT), a new marker of normal and adenomatous human corticotrophs. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3050-3056.
334. van Dijk MC, Rombout PD, Mooi WJ et al. Allelic imbalance in the diagnosis of benign, atypical and malignant Spitz tumours. *J Pathol* 2002; 197(2):170-178.
335. Vassal HB, Malone M, Petros AJ, Winter RM. Familial persistent pulmonary hypertension of the newborn resulting from misalignment of the pulmonary vessels (congenital alveolar capillary dysplasia). *J Med Genet* 1998; 35(1):58-60.
336. Vega-Stromberg T. Chemotherapy-induced secondary malignancies. *J Infus Nurs* 2003; 26(6):353-361.
337. Verhaeghe J, Van HE, Billen J, Moerman P, Van Assche FA, Giudice LC. Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):485-491.
338. Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3(12):755-763.
339. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(7):523-532.
340. Vilchez RA, Kozinetz CA, Arrington AS, Madden CR, Butel JS. Simian virus 40 in human cancers. *Am J Med* 2003; 114(8):675-684.
341. Vivaldi A, Pacini F, Martini F et al. Simian virus 40-like sequences from early and late regions in human thyroid tumors of different histotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):892-899.
342. Wang SQ, Setlow R, Berwick M et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5):837-846.

343. Ward EM, Schulte PA, Bayard S et al. Priorities for development of research methods in occupational cancer. *Environ Health Perspect* 2003; 111(1):1-12.
344. Wasserman PG, Savargaonkar P. Paraganliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34(5):845-8vi.
345. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002; 89(8):962-970.
346. Werner-Wasik M, Yu X, Marks LB, Schultheiss TE. Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: esophagus, lung, and spinal cord as organs at risk. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1):131-1xi.
347. Whiteside TL. 22. Immune responses to malignancies. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl):S677-S686.
348. Wilson RT, Moore LE, Dosemeci M. Occupational exposures and salivary gland cancer mortality among African American and white workers in the United States. *J Occup Environ Med* 2004; 46(3):287-297.
349. Wolff RA. Exploiting molecular targets in pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(1):139-157.
350. Wozniak A, Dowda HE, Tolson MW et al. Arbovirus surveillance in South Carolina, 1996-98. *J Am Mosq Control Assoc* 2001; 17(1):73-78.
351. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16):2120-2129.
352. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16):2120-2129.
353. Wu JM, Montgomery E. Classification and pathology. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):483-4vi.
354. Xu HJ. Retinoblastoma and tumor-suppressor gene therapy. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16(4):621-629.
355. Xu HJ. Retinoblastoma and tumor-suppressor gene therapy. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16(4):621-629.
356. Yana I, Seiki M. MT-MMPs play pivotal roles in cancer dissemination. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19(3):209-215.
357. Zahm SH, Blair A. Occupational cancer among women: where have we been and where are we going? *Am J Ind Med* 2003; 44(6):565-575.
358. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, Lehnert T, Ritz E. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):E5.
359. Zerbini A, Pilli M, Soliani P et al. Ex vivo characterization of tumor-derived melanoma antigen encoding gene-specific CD8+ cells in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 40(1):102-109.
360. Zhang HG, Grizzle WE. Aging, immunity, and tumor susceptibility. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23(1):83-102, vi.
361. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(3):203-213.

362. Zhao G, Sun W, Niu Y, Wang C, Liu S. [A pathological study of lens subcapsular epithelial proliferation]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2001; 37(3):215-217.
363. Zhao HW, Yin XJ, Frazer D et al. Effects of paving asphalt fume exposure on genotoxic and mutagenic activities in the rat lung. *Mutat Res* 2004; 557(2):137-149.
364. Zhou XZ, Perrem K, Lu KP. Role of Pin2/TRF1 in telomere maintenance and cell cycle control. *J Cell Biochem* 2003; 89(1):19-37.

CAPÍTULO 7

EL SISTEMA NERVIOSO

Traumatismos craneoencefálicos (TCE).

“Yo había leído sobre casos de gente que, si llegaban a despertar de un golpe así y no morían, habían mudado de carácter para siempre, o habían perdido a razón, o repetían mecánicamente palabras o movimientos corporales sin sentido, o tenían visiones, o se les desataba un hambre insaciable que terminaba matándolos, o, como en este caso, una sed insoportable”

Asensi, M.

Se trata sin duda de una de los problemas más devastadores del individuo y sus sociedades, ya que compromete mayoritariamente a jóvenes en etapa productiva; en los países occidentales se considera como la causa más común de muerte en menores de 45 años. Además las lesiones de la médula espinal, más frecuentes entre la tercera y la cuarta década de la vida, son tremendamente incapacitantes. Al parecer los trastornos son más severos en las mujeres, y las secuelas en general son por demás complejas.

Realmente es imposible saber con certeza el número de pacientes que los sufren anualmente, pero sin duda son cientos de miles y los costos de su manejo son exorbitantes. Es una *endemia* con gran morbi mortalidad, relacionada con la urbanización de los sitios de residencia humana, y con el desplazamiento cotidiano de grandes grupos de población. Son frecuentísimas entre los atletas, y en áreas rurales son temidas las ocasionadas por relámpagos.

Pueden ser ocasionadas por golpes contusos simples y laceraciones superficiales del cuero cabelludo, o tan serias como la pérdida de un fragmento de bóveda craneal con exposición y pérdida de masa encefálica, e incluso el daño cerebral profuso aun sin compromiso cutáneo.

Aunque en los menores de edad el problema es menos frecuente, pueden resultar de complicaciones obstétricas, caídas, accidentes domésticos, violencia intra familiar y curiosamente, mordeduras de canino. En este grupo de edad, los TCE son responsables del 80% de las muertes por trauma.

En términos generales el 80% son leves, 10 % moderados y los restantes 10% graves. Los no mortales, debido a la muy limitada capacidad de reparación funcional del tejido nervioso, pueden ocasionar incapacidad prolongada o permanente, manifestada por alteraciones de conducta, trastornos endócrinos o compromiso neurológico.

Deben evaluarse integralmente, ya que de acuerdo a su mecanismo se puede lesionar al mismo tiempo o de manera individual, el cráneo y al cerebro. La posibilidad de daño cerebral, siempre debe tenerse en cuenta, y este puede ser menor o mayor dependiendo de la fuerza del impacto, ya que en ocasiones, aun sin evidencia de traumatismo superficial el daño parenquimatoso es difuso e irreparable; en otras puede existir fractura de la bóveda pero sin alteraciones funcionales de importancia, y claro, en otras a una fractura de la base o la bóveda se genera una gran alteración neuronal, el edema y hemorragia intracraneal. En ocasiones la lesión del cuero cabelludo es aparatosa pero no hay daño cerebral.

De acuerdo a lo anterior, es conveniente mencionar algunas características anatómicas particulares, y su relación con la mecánica de las lesiones del cuero cabelludo, de los huesos craneales, de los vasos y del encéfalo.

Cuero cabelludo

Consiste de cuatro capas: piel, tejido subcutáneo, galea aponeurótica como de llama a la aponeurosis epicraneal o tendón del músculo "*digástrico*" occipito-frontal, y tejido areolar subaponeurótico.

La irrigación es extraordinariamente abundante, y las paredes arteriales están literalmente adheridas a las densas bandeletas fibrosas del tejido subcutáneo, lo que impide se contraigan y retraigan fácilmente, y explica el porque de la hemorragia profusa y permanente que caracteriza a las laceraciones en esta zona. Las lesiones del revestimiento cutáneo de la bóveda craneal se puede asociar o no a daño de la aponeurosis epicraneana, de la tabla ósea, de las meninges o del propio contenido cerebral.

Pueden ser puntiformes, lineales, anfractuosas o por avulsión (arrancamiento) de algún fragmento.

Los *hematomas subcutáneos* (chichones), son muy dolorosos y, debido a las características ya mencionadas del tejido fibroso, no se expanden mucho. La mayoría de las veces no existe solución de continuidad, pero el clínico debe estar siempre alerta ya que, aunque parezcan banales, pueden estar asociadas a fracturas y daño a estructuras profundas.

Los hematomas *subaponeuróticos* o galeales se forman entre la aponeurosis y el periostio. Tienen la característica que dado que el tejido areolar es incapaz de contener el derrame sanguíneo, este se desplaza a través de este plano de poca resistencia para detenerse en los sitios en donde la aponeurosis se adhiere al periostio. Esta característica anatómica, también explica la relativa facilidad con que se producen las avulsiones, y claro con la que el neurocirujano crea colgajos durante sus intervenciones. En obstetricia se presentan en 0.8 por 1000 nacimientos, pero si se emplea extracción por succión se eleva hasta 6.4 por 1000, llegando a ser tan grandes que pueden ocasionar síndrome anémico e inestabilidad hemodinámica.

Se asocian a fracturas, ruptura de alguna sincondrosis (Gr. *synchondrōsis* = crecimiento hacia un cartílago) interósea, o arrancamiento de una vena emisaria. El problema es tan serio que entre el 14% y el 25% de los neonatos afectados, de no ser atendidos oportunamente, fallecen por esta causa

Una variante es el “*caput succedaneum*”, como se llama a la colección sero sanguínea que se extiende más allá de las suturas, y que como todos sabemos se resuelven espontáneamente sin tratamiento.

Las colecciones subaponeuróticas *purulentas* o de *gas*, se extienden en sentido antero posterior desde la región occipital hasta el reborde orbital, y a los lados hasta los arcos zigomáticos, a la región temporal y al borde superior del apófisis mastoides. Es una situación seria ya que la infección puede diseminarse hacia el interior del cráneo a través de las venas emisarias de esta verdadera “zona de peligro”.

Las heridas puntiformes, y particularmente en niños las asociadas a mordeduras por animales, aunque aparentemente inocuas en la superficie, pueden estar complicadas por punciones meníngeas o encefálicas.

Cráneo

El cráneo se compone de la base y la bóveda.

La base es muy anfractuosa y existen perfectamente demarcadas las fosas anterior (lóbulos frontales), media (lóbulos temporales) y posterior (cerebelo y tallo cerebral). Es precisamente contra sus límites e irregularidades con que las estructuras se lesionan cuando la masa encefálica suspendida en líquido céfalo raquídeo (LCR), se desplaza por fuerzas externas como sucede durante la aceleración o enfrenado.

Todos los huesos que integran el cráneo del adulto, están articulados perfectamente entre si, sin embargo las suturas, son puntos débiles lo que explica la posibilidad que en un traumatismo, estas se separen ocasionando las llamadas *fracturas diastásicas*.

En alguna áreas, la única barrera que separa a las meninges del exterior es hueso frágil y tan delgado que parece papiro; tal es el caso de las fosas nasales y del conducto auditivo que deben considerarse como cavidades contaminadas, lo que explica porque cuando se fracturan y hay lesión de la duramadre, hay escape de LCR ocasionando rinorrea y/u otorrea; por ello hay que considerarlas como *fracturas expuestas* con alto riesgo meningitis infecciosa.

En otras zonas, como en la mayor parte de la bóveda, la estructura ósea es gruesa y se requiere de más fuerza para romperle, lo que por si mismo predispone a hematoma intracraneal, resultando en fracturas lineares o estrelladas, y de acuerdo al desplazamiento del fragmente óseo, se suelen catalogar como hundidas o no hundidas.

Las *hundidas*, son aquellas en las cuales el fragmento óseo, se “sumerge” más allá que el espesor total de la tabla ósea. También se denominan desplazadas o deprimidas y la mayoría requiere de corrección quirúrgica. Cuando estas se encuentran localizadas sobre algún seno de la dura madre, se deben considerar como particularmente serias, ante el temible potencial que tienen de sangrar gravemente, durante los intentos de reducción. Además el hueso desplazado, puede penetrar a través de las meninges, al parénquima cerebral.

Cuando hay comunicación de la cavidad craneana hacia el exterior, a través de una laceración del cuero cabelludo, se debe considerar que está asociada a lesión de la duramadre, por lo que el encéfalo queda expuesto y por ende contaminado.

Las fracturas deprimidas de los huesos de la bóveda craneal, son relativamente frecuentes en los recién nacidos pudiendo aparecer *espontáneamente* durante el parto vaginal normal, o estar asociadas a cesáreas y/o al empleo de fórceps; los obstetras y pediatras las llaman de “*ping-pong*” y en general no dejan secuelas.

Obviamente, si los huesos afectados son los de la base, se denominan, las fracturas se llaman “basales”, las cuales por cierto se caracterizan clínicamente por equimosis periorbitaria (“ojos de mapache”) o mastoidea signo que describió el cirujano Battle (1855-1936), cuyo nombre nada tiene que ver con batalla. A estas equimosis de suma hemo tímpano, y posiblemente compromiso de algunos pares craneales como el III, IV y V, además de dislocación de los huesecillos del oído medio.

Así como la sangre y el LCR llegan a la superficie ocasionando los signos mencionados, el aire ambiental puede ingresar hacia el interior de la cavidad craneal ocasionando neumocéfalo que ocasionalmente pasa al canal del raquis a donde se le denomina neumorquis.

Cuando una herida atraviesa a los huesos craneales *y a la duramadre*, se cataloga como penetrante, ya sea a través del cuero cabelludo o de mucosas. Por ejemplo, un picahielo pasa sin dificultad por la bóveda craneal, una sonda nasogástrica atraviesa fácilmente a la lámina cribiforme del etmoides y un lápiz al techo de la órbita.

En ocasiones, el trauma contuso sólo ocasiona hematoma subpericraneal localizado entre el pericráneo como se llama al periostio en esta localización, y la tabla externa. No se expande más allá de las suturas vecinas ya que el periostio se adhiere a ellas firmemente. Este problema se llega a presentar hasta en el 2.5% de los recién nacidos, particularmente cuando se aplicaron fórceps o la presentación era de nalgas, y se encuentra sobre el parietal u occipital; los obstetras lo conocen como “*céfalo-hematoma*”, y al igual que los traumáticos, si no desaparece espontáneamente se pueden calcificar. Algunas veces sangran tan abundantemente que producen anemia; se asocian a fracturas lineales.

Las lesiones penetrantes además del daño cerebral y otras infecciones pueden complicarse con tétanos y gangrena gaseosa, con las terribles consecuencias que son fáciles de imaginar.

Cuando hay un impacto directo sobre la cabeza, o cuando ésta se golpea contra algo, el daño resultante va a depender de la consistencia, la masa, la superficie y la velocidad por que se da el golpe, y desde luego también hay lesiones por compresión. Inicialmente los huesos craneales se doblan hacia adentro en el sitio del contacto y el cráneo absorbe algo de la energía, pero también alguna se transmite al encéfalo por las ondas de choque.

Lesiones vasculares.

Son frecuentes, y suelen ser ocasionadas por lesión directa o por tracción, lo que ocasiona lesión endotelial.

De acuerdo con el sitio en donde se rompe un vaso, la hemorragia es peridural, subdural, subaracnoidea, intra parenquimatosa o alguna combinación de los

anteriores. Desde luego se pueden afectar también los senos de la duramadre y muy particularmente dentro del cavernoso, la lesión de la carótida ocasionar fistula arteriovenosa o pseudoaneurisma.

Hemorragia peridural.

No es tan frecuente, y la enorme mayoría (75%) se asocian con la arteria meníngica media, la que con su plexo simpático, entra a través del agujero espinoso hacia el interior de cráneo, y transcurre en contacto íntimo con los huesos, creando ella y sus ramas los canales tan fácilmente identificables en estas estructuras óseas que incluso se distinguen con relativa facilidad en las radiografías simples de cráneo, las que por cierto a veces se confunden con líneas de fractura. Se encuentra por **fuera** de la duramadre y se encarga de la irrigación de las estructuras óseas de la bóveda craneal, pero **no** del cuero cabelludo, lo que explica por que los escalpes y los colgajos no se complican con necrosis ósea. La mayor parte de las laceraciones de la arteria, se asocian a fractura de los huesos de la región temporoparietal que son delgados, lo que implica por sí mismo que un traumatismo lateral y no necesariamente severo sea suficiente para producir una lesión linear, como llega a suceder entre los golfistas o quienes practican el frontón; sin embargo hasta el 20% cursan sin lesión ósea.

En los recién nacidos es aun más raro, lo que seguramente se debe a que en ellos todavía no se forman las canaladuras óseas; se llega a asociar a céfalo hematoma.

El hematoma originado por la laceración arterial se debe considerar como de alta presión. Este se localiza entre el periostio y la superficie externa de la duramadre, es decir en el espacio peridural lo que le da su característica apariencia lenticular o biconvexa en la tomografía. La sangre se puede dirigir a través del hueso hacia la fosa temporal, es decir volverse extracraneal, ocasionando abombamiento subtemporal, por lo que hay que recordar que un sujeto agresivo, con moretón y tumoración en la región temporal, en vez de ¡ir a la cárcel debe ir al hospital! También se suelen dirigir hacia abajo, es decir en dirección de la fosa media, o hacia arriba a la corteza motora.

Otras fuentes de hemorragia hacia el espacio peridural son las venas del diploe o los senos longitudinal superior, transverso y occipital de la duramadre, aunque estos son de baja presión.

Este hematoma, únicamente ocasiona efecto de masa y puede cursar **sin** lesión directa del parénquima cerebral, por lo menos inicialmente. De hecho con frecuencia no hay pérdida de la conciencia después del traumatismo, o si la hubo, la recuperación es rápida pero generalmente transitoria (desde dos hasta seis horas) porque después se presenta coma. Se trata pues de una tríada característica de golpe inicial, pérdida del conocimiento, mejoría, plática, lucidez y súbitamente . . . ¡el coma y la muerte si no se atiende!. Sin embargo, de la primera se puede pasar a la última, o no existir ni la primera ni la segunda e iniciar el coma súbitamente, todo depende de la velocidad con que se expanda el hematoma, el cual comprime la corteza cerebral, generalmente sobre la zona motora. El crecimiento del hematoma conlleva al desplazamiento del cerebro a través del borde libre de la tienda del cerebelo, ocasionando herniación tentorial que predispone a la lesión

del mesencéfalo. El pronóstico es excelente si se drena *antes* de que esto suceda, después . . . quien sabe.

Se insiste en la conveniencia de recordar que *concusión, periodo de lucidez y coma, no* es una triada patognomónica de hematoma peridural, ya que también se presenta en otros pacientes con masas en expansión

Hemorragia subdural.

Son más frecuentes que las anteriores presentándose en hasta el 30% de los casos de trauma severo. Se ubican por debajo de la duramadre y por encima de la aracnoides. A diferencia de la hemorragia peridural, generalmente se debe a una laceración venosa, ya sea de un seno de la duramadre o alguna vena tributaria de los mismos, y sólo en muy pocas ocasiones son de origen arterial. Las venas provenientes del cerebro perforan la aracnoides, ingresan al espacio subdural que es virtual, desplazándose en el en promedio hasta 2.5 cm, antes de perforar al seno venoso en el que drenan; en consecuencia están fijadas en sus dos extremos, uno sinusoidal que no se mueve y otro cerebral que si lo puede hacer dado el *desplazamiento* potencial en sentido antero posterior de la masa encefálica, situación naturalmente prevista, ya que las venas son más largas que la distancia que les separa del sitio de drenaje lo que permite un “estiramiento” limitado, que de excederse, resulta en arrancamiento de alguno de sus dos extremos aunque habitualmente es el aracnoideo, y claro también se llegan a romper a lo largo de trayecto subdural. No se requiere para producirlo, de un traumatismo muy severo en la frente o la región occipital, y el riesgo es mayor cuando existe algún grado de atrofia cerebral, como sucede en las personas mayores o alcohólicos, porque las venas ya están “estiradas” al haberse incrementado el espacio subdural real, teniendo menos “juego” con un encéfalo pequeño y más movable.

En algunos casos el único antecedente es un brinco, un empujón o haberse subido a algún juego mecánico, desde los caballitos hasta la montaña rusa. Se han detectado *in útero* antes de nacimiento, y hasta en el 6.1% de los nacimientos vaginales normales.

Hasta el 50% de los casos, la hemorragia es bilateral, llegando a ser bastante grandes cubriendo la superficie de todo un hemisferio. Habitualmente, se presentan síntomas de compresión cerebral varias horas después del accidente; de hecho, si aparece sintomatología durante las primeras 24 horas, se clasifican como agudos. Si la sintomatología inicia entre 24 horas y dos semanas, después del trauma, se consideran subagudos; sin embargo Hay casos en los que pasan más de dos semanas e incluso meses, antes de manifestarse, es decir son crónicos y con frecuencia ni el paciente ni sus familiares se recuerda del antecedente traumático.

La hemorragia es de baja presión, ya que los senos de la duramadre tienen presión venosa, requiriéndose de algo más, para hacer que crezca lo suficiente como para comprimir y desplazar al encéfalo, como por ejemplo vómitos, pujidos o tos, que para fines prácticos equivale a una maniobra de Valsalva (1666-1723), lo que resulta en incremento de la presión intra craneal.

El aumento lento, pero constante de la masa al paso de los días o semanas, se ha atribuido al incremento de la presión osmótica en este espacio, ocasionado

por el derrame sanguíneo. Esto atrae líquido proveniente del LCR a través de la aracnoides, la que actúa como una membrana semipermeable. Sólo empiezan a dar síntomas, cuando se alcanza una *masa crítica* que desplaza al encéfalo. De lo anterior se desprende que el hallazgo en el periodo agudo, es de sangre fresca coagulada sobre la superficie cerebral **sin** extenderse hacia la profundidad de las circunvoluciones, lo que es obvio porque está por encima de la aracnoides.

Cuando ya han pasado varios días, se encuentra una cavidad organizada, con más líquido hemático y menos coágulos, porque el hematoma se autolimita y al no crecer más no da síntomas; sin embargo empieza a organizarse, es decir el hematoma se liza durante la primer semana, durante la segunda empiezan a crecer los *fibroblastos* provenientes de la duramadre, a partir de un mes, ya se encuentra lleno del típico tejido conectivo hialinizado, característico de los hematomas organizados, además de tejido de granulación unido a la duramadre pero no a la aracnoides. La lesión tiende a *retraerse* y a formar una membrana subdural de tejido conectivo, sin embargo también puede volver a sangrar, esta vez por ruptura de los vasos del tejido de granulación, lo que llega a suceder incluso varios meses después de la lesión original, cuando lo que existe en un *hematoma crónico*. En esta etapa, el cirujano encuentra una cavidad bien limitada, con pared bien definida con abundante tejido conectivo, la que debe remover además de drenarlo. Para entonces ya no es raro encontrar daño permanente por isquemia en el parénquima cerebral sobre el que se asentó.

Hemorragia subaracnoidea.

Se entiende por hemorragia subaracnoidea, a la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR), contenido por la aracnoides. Seguramente proviene de la ruptura de los minúsculos vasos subaracnoideos. Se presenta hasta en el 44% de pacientes con trauma cerebral, detectándose acúmulo de sangre en las cisternas basales, así como en las fisuras interhemisféricas y entre las circunvoluciones cerebrales. Estas hemorragias se asocian íntimamente con daño macroscópico cerebral, como son contusiones y laceraciones, sin embargo, por si misma no es de mal pronóstico, pero siempre existe la posibilidad de vaso espasmo, que de ser severo origina isquemia cerebral, llegándose a presentar de 48 horas a 2 semanas después del trauma, de ahí el tratamiento con medicamentos bloqueadores de canales de calcio.

Encéfalo.

Es una estructura semi sólida de aproximadamente 1400 grs. de peso que ocupa sólo el **80%** de la cavidad craneal. Está rodeado por la duramadre, aracnoides y piamadre, lo que como se señaló anteriormente permite, la clasificación de los hematomas craneales de origen traumático.

El encéfalo se divide en cerebro, cerebelo y tallo cerebral y se encuentra “flotando” en el LCR, que es producido en los plexos coroides, localizados principalmente en los ventrículos cerebrales, de donde pasa al espacio subaracnoideo para bañar al cerebro y la medula espinal. Este LCR lleva sustancias a las células cerebrales y por su conducto se eliminan productos de su metabolismo, además

transporta péptidos hormonales y las proteínas hormono estimulantes (tropas) producidas en el SNC, hacia el torrente sanguíneo, para que actúen sobre sus receptores específicos en diversas partes del cuerpo. La presión normal de este sistema acuoso oscila entre 65 y 195 mm **de agua** (5 a 15 mm **de mercurio**). Cuando la sangre bloquea dentro de los ventrículos el drenaje del LCF, se ocasiona hidrocéfalo traumático, y daño encefálico suele alterar su pH, lo que produce alteraciones neurofisiológicas bastante serias.

Existe una verdadera barrera hematoencefálica (BHE), lo que provee de un microambiente al encéfalo en el que se mantienen las concentraciones de iones extracelulares y neurotransmisores, mediante un permanente movimiento a través de ella. Las alteraciones a esta BHE después del trauma contribuyen a la generación de edema cerebral de origen vascular.

El cerebro tiene un altísimo metabolismo, lo que se refleja en su consumo de aproximadamente el 20% del oxígeno del total de lo que requiere el organismo, así como del flujo del 15% del gasto cardíaco. Para efectuar los ajustes necesarios, sus vasos tienen la habilidad de alterar sus diámetros, para que de acuerdo a sus necesidades aumenten o disminuyan el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Es importantísimo recordar que hipertensión arterial, además de la alcalosis e hipocapnia, favorecen *vasoconstricción* de los vasos cerebrales, mientras que y la hipotensión, acidosis e hipercapnia generan *vasodilatación*. Así mismo existe *autoregulación* de la presión arterial, lo que mantiene a la presión cerebral media (PCM), entre 60 y 150 mm Hg. La actividad vascular cerebral es extraordinariamente sensible a las alteraciones en las presiones parciales de dióxido de carbono y oxígeno (Pco₂ y Po₂).

La disminución de 1 mmHg. de la Pco₂ produce *vasoconstricción*, disminuyendo el diámetro de los vasos cerebrales entre 2% y 3%, con la consecuente baja del volumen sanguíneo, la que por pequeña que sea, neutraliza las consecuencias del edema o del efecto de masa de un hematoma dentro del cráneo. Sin embargo habrá que estar concientes, de que la hipocapnia severa (Pco₂ de o por debajo de 20 mm Hg.), produce tal vaso constricción que resulta en *isquemia e hipoxia severa*, por lo que si se recurre a hiperventilación terapéutica, habrá que ser muy cuidadosos para mantener la Pco₂ entre 30 y 35 mm Hg; de hecho sólo se recomienda su empleo en aquellos pacientes con riesgo inminente de enclavamiento. Al paso del tiempo, los vasos dejan de reaccionar a la hipocapnia inducida, y al vaso dilatarse, incluyendo a los localizados en la zona lesionada, aumenta el edema y el hematoma lo que resulta en un mayor efecto de masa. Se insiste, aunque un recurso valioso en ciertas condiciones, la hiperventilación **no** se debe emplear rutinariamente en trauma craneal si no hay datos de hipertensión cerebral, de hacerlo siempre deberá ser bajo la supervisión de personal con experiencia.

Si la Po₂ disminuye, hay *vasodilatación* de los vasos cerebrales ya que con ello se trata de asegurar el suministro de oxígeno al tejido cerebral, mediante el aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC), ya que la hipoxia asociada a las alteraciones pos traumáticas de la BHE desencadena edema vasogénico; de ahí el porque es vital evitarla en pacientes con este tipo de lesiones, y con ello asegurar los flujos

sanguíneos necesarios para satisfacer las demandas metabólicas, y claro remover los productos del catabolismo cerebral.

El FSC depende también de la presión de perfusión cerebral (PPC), que es el gradiente de presión a través del encéfalo que resulta de la presión cerebral media (PCM) y la resistencia al FSC ocasionada por las presiones venosas sistémicas e intra craneal.

La PCM predomina porque es mas alta que la venosa sistémica, y por ello la PPC se calcula restando la PCM de la presión intra craneal. El FSC se mantiene constante cuando la PPC está entre 50 y 160 mm Hg., pero si la PPC cae por debajo de 40 mm Hg., se pierde la autoregulación del FSC, y la isquemia resultante altera gravemente al metabolismo cerebral. De esto se desprende la gran importancia que tiene el evitar o corregir tan pronto como sea posible a la hipotensión arterial, para con ello asegurar una eficaz PPC.

Mecanismo de las lesiones cerebrales.

El encéfalo no “encaja” perfectamente en el cráneo, el continente es más grande que el contenido que descansa en una estructura fija (tálamo cerebral e hipotálamo) y flota en LCR; lo único que une su convexidad con la bóveda que le contiene, son algunos vasos venosos que se desprenden de su convexidad y cuyas lesiones son causantes de los ya mencionados hematomas subdurales.

Los traumatismos anteroposteriores o postero anteriores, ocasionan el máximo desplazamiento de la masa encefálica que hace un movimiento de “bisagra” sobre los inamovibles tallo cerebral e hipotálamo. Así por ejemplo, cuando un boxeador recibe un golpe ascendente directo en el mentón (*uppercut*), la cabeza se desplaza aparatosamente hacia arriba, el cerebro hace lo propio dirigiéndose con fuerza de abajo hacia arriba y de delante a atrás, con lo que los lóbulos frontales se elevan, los occipitales bajan y chocan contra la parte posterior de la tienda del cerebelo, y el tallo cerebral se estira tanto que puede arrancarse y causar con ello muerte instantánea; igual que le puede suceder al peatón atropellado por detrás. Este movimiento de estiramiento del tallo puede ser en si mismo la causa de la pérdida de la conciencia.

En sentido anteroposterior o viceversa, un hemisferio también puede moverse más que el otro ocasionando estiramiento de los tejidos que les unen entre si como son el cuerpo calloso y las comisuras.

A diferencia de los anteriores, los ocasionados lateralmente aún asociados a fractura, desplazan mucho menos al encéfalo, porque entre ambos hemisferios, se interpone como una quilla la hoz del cerebro.

En los movimientos de aceleración-desaceleración bruscos como sucede en algunos juegos mecánicos, choques vehiculares, o cuando se sacude a un bebé, no hay impacto directo pero el cerebro se mueve, y como ya se menciono anteriormente se estiran los vasos venosos subdurales, pero además el rozamiento encefálico contra la superficie ósea, o el estiramiento de algunas estructuras, produce lesiones difusas como lesión axonal y concusión, y cuando la masa encefálica flotante choca contra una estructura de la duramadre o hueso, se produce una contusión diametralmente opuesta a la original, que es denominada *lesión por contragolpe*.

El daño que se produce sobre la zona (*lesión por el golpe*) en donde se recibió el traumatismo depende directamente de las propiedades viscoelásticas del tejido cerebral, la duración con que la fuerza se aplica (mayor rapidez más daño), la magnitud con que llega al tejido cerebral y la extensión de la zona afectada. Así mismo las ondas de choque generadas, al transmitirse a través del tejido cerebral producen alteraciones potencialmente severas. En casos de heridas penetrantes, el daño encefálico estará en relación directa con la masa, la forma, la dirección y la velocidad con la que penetra el objeto, pudiéndose producir lesiones dístales en relación al trayecto del agente sobre todo con proyectiles de arma de fuego.

El cuadro clínico de un traumatizado de cráneo es dinámico, y resulta de la suma de las lesiones primarias y secundarias, siendo la primeras, aquellas resultantes de daño mecánico *directo* irreversible e incluye laceraciones, hemorragias, contusiones y avulsiones tisulares, caracterizándose microscópicamente por alteraciones severas a la estructura celular, picnosis nuclear (Gr. *pyknos* = grueso), eosinofilia del citoplasma y desintegración celular, además de lesiones microvasculares, edema axonal incluso a gran distancia y hemorragia pericapilar, seguido de extravasación sanguínea tardía, a través de todo el tejido comprometido, llegando a la sustancia blanca después de cruzar el espesor de la corteza cerebral. La respuesta inflamatoria sigue su curso habitual, es decir aparecen primero los neutrófilos seguidos de los macrófagos provenientes de la *microglia* (derivada de las células mesodérmicas) los cuales proliferan, se aglutinan alrededor de focos pequeños de necrosis constituyendo los llamados “nódulos microgliales” y se colocan alrededor de los cuerpos de neuronas moribundas para fagocitarlas por medio de la neuronofagia.

Es entendible que las alteraciones anatómicas se reflejen en alteraciones funcionales, seguramente asociadas a despolarización masiva de las células cerebrales y desequilibrios iónicos, existiendo alteraciones neuroquímicas y neurofisiológicas que rebasan sus mecanismos protectores.

Las secundarias, son *lesiones indirectas* y están relacionadas como ya se mencionó al movimiento intracraneal del encéfalo, además de la tensión a que se someten las estructuras nerviosas. La lesión axonal difusa (LAD) es la causante del coma, las grandes secuelas neurológicas y la muerte. Muchos pacientes sobreviven a la agresión inicial pero permanecen en estado vegetativo o con graves secuelas, por estas lesiones resultantes del estiramiento o deformación; cuando el tallo cerebral está lesionado el pronóstico es desalentador. El origen de la lesión aun es discutible; originalmente se explicó como el daño resultante únicamente del estiramiento axonal que termina en un cabo desconectado, actualmente se piensa que es un proceso complejo, que termina en la desconexión del fragmento axonal hinchado, al que se conoce como “bulbo de retracción”, dado que la desconexión se presenta tiempo después al trauma, también se le denomina “axotomía retardada o secundaria”.

Además de la contusión y de la LAD, se ha identificado sobre todo en lesiones craneales cerradas, la elevación de aminoácidos excitadores, que parecen precipitar alteraciones en los movimientos transmembrana de los iones de sodio y calcio. Los niveles elevados de calcio intra neuronal, al parecer activan varios mecanismos anormales que lesionan seriamente a las células cerebrales. Igualmente se piensa

que existe una alteración neuroquímica consistente en liberación de acetilcolina, glutamato y aspartato, todos ellos reconocidos como neurotransmisores excitadores. Es un campo fértil de investigación.

Las lesiones traumáticas antiguas sobre la superficie cerebral se caracterizan por estar deprimidas, retraídas y de color café amarillento (“placas amarillas”), se les localiza más frecuentemente en las zonas con lesiones por contragolpe y se asocian a crisis convulsivas. En sitios en donde se identificaron hemorragias, se llegan a presentar lesiones cavitadas que parecen infartos antiguos. En áreas de contusiones antiguas se identifican gliosis y macrófagos con hemosiderina, los que a menudo se identifican como focos epileptógenos.

En algunas ocasiones, el trauma no produce una lesión claramente identificable aunque exista un cuadro neurológico muy florido, caracterizado por pérdida de la conciencia y de los reflejos e incluso paro respiratorio. Generalmente después de la recuperación existe amnesia sobre al acontecimiento aunque no exista secuela. No se sabe que ocasiona esta “**concusión**”, pero es evidente que debe resultar de alteraciones en la fisiología y el ambiente bioquímico de las neuronas, quizás se trate de despolarización de la membrana celular, disminución del adenosin trifosfato mitocondrial y alteraciones en la permeabilidad capilar. El paciente puede morir y la autopsia no identificar una zona de lesión histológica, aunque claro también hay casos en los que existe.

En resumen, las lesiones del encéfalo pueden clasificarse de acuerdo a su severidad en menores, moderadas y severas; en relación a la forma como se producen en contusas o cerradas y en abiertas y/o penetrantes, y dependiendo de las estructuras afectadas en fracturas de los huesos del cráneo (base y bóveda) y lesiones parenquimatosas, difusas o localizadas.

Algunos factores “externos” al daño neurológico, como son la hipotensión arterial, la anemia y particularmente la hipoxia, aumentan sustancialmente la posibilidad de daño secundario e incrementan las secuelas y la mortalidad.

Hipertensión intracraneal

De acuerdo a la hipótesis de Monro (1733-1817)-Kellie (1758-1829), el cráneo es una esfera rígida ocupada por tejidos líquidos y gelatinosos no compresibles, refiriéndose únicamente a la sangre y al tejido encefálico. El tercer componente se incorporó hasta que Magendie (1783-1855), convenciera al mundo de la existencia del LCR, por lo que actualmente la hipótesis abarca la sangre (75 ml.) LCR (150 ml) y al tejido cerebral (1400 ml).

La presión intracraneal (PIC), resulta del balance de las presiones ejercidas por el contenido de dicha cavidad que es prácticamente inexpandible, es decir la suma del volumen del encéfalo, del LCR y de la sangre. Esta PIC debe ser constante, por ello, si el volumen de alguno de estos componentes aumenta, otro tiene que disminuir para mantenerla. Se considera hipertensión intra craneal cuando la presión del LCR aumenta por arriba de 15 mm de Hg. (195 mm de agua), y se asocia con mucha frecuencia al trauma craneoencefálico. Inicialmente aumenta por el efecto de masa o edema postraumático, y ocasiona desplazamiento del LCR de la bóveda hacia el canal raquídeo, con lo que neutraliza el aumento del volumen sanguíneo o

del cerebro; cuando rebasa este mecanismo compensatorio, la elasticidad inherente del tejido cerebral, permite cierta compresión que también coadyuva al equilibrio, y en total se puede dar cabida a unos 50 a 100 ml más de volumen, aunque claro está que ello depende de la velocidad con que se expande el hematoma, o de la rapidez con que se forma el edema. De excederse esta cantidad, sólo se requiere de un incremento mínimo como el producido por vasodilatación, una pequeña lesión focal con poco edema u obstrucción al flujo del LCR, para que se aumente la PIC y esto afecte la PPC, ocasionando la pérdida de la autorregulación vascular, lo que resulta en vasodilatación cerebral seguida de edema vasogénico. Cuando la PIC llega a los niveles de la presión arterial, se detiene la perfusión, lo que resulta en muerte celular además de que la hipertensión origina herniación con compresión del tallo cerebral y el consecuente paro cardiorrespiratorio.

“Hinchamiento” cerebral y edema cerebral.

Parecen lo mismo, pero en lo único que se asemejan es que ambos aumentan el volumen cerebral. El hinchamiento, obedece a la *hiperemia* resultante del traumatismo, y en consecuencia aumento el volumen sanguíneo intra craneal. El segundo es el aumento de *agua* en el tejido cerebral, que se manifiesta por compresión de los ventrículos y borramiento de las circunvoluciones, además que alrededor de la zona de lesión produce un efecto de masa.

El edema a su vez puede ser vasogénico, es decir resultante de la lesión de la BHE, o citotóxico como una consecuencia de la falla de la membrana celular, y se asocia a hipoxia tisular.

Alteraciones de conciencia.

“Ninguna información es superflua cuando se carece de los datos necesarios”

Para que un individuo se reconozca a si mismo y a su entorno, se requiere que le funcionen adecuadamente la corteza cerebral y particularmente el sistema ascendente de activación reticular (SAAR) del tallo cerebral. Su alteración es realmente la característica más importante de la lesión encefálica, e incluso es uno de los elementos más importantes de la evaluación y pronóstico de estas lesiones, por lo que exige atención cuidadosa y permanente. Evidentemente, los médicos debemos tener una definición muy clara de lo que es el estado de conciencia adecuado, así como sus variantes antes de llegar al coma, que es la ausencia de respuesta aún a estímulos muy intensos, recomendando al lector repasar el significado de términos como confusión, delirio, obnubilación y estupor, para que se emplee una terminología adecuada. Actualmente se utiliza en este contexto, la clasificación ideada por los Dres. Teasdale y Jennett en 1974, llamada Escala de Coma de Glasgow (ECG) la cual a lo largo de los años ha demostrado su utilidad. Otras como la llamada Cuenta Abreviada de Lesiones aunque en uso, no son tan populares.

El SAAR es una estructura que va del bulbo al tálamo, y se superpone a las vías de los reflejos del tallo cerebral, particularmente el reflejo pupilar a la luz (con la intervención del simpático y parasimpático) y el reflejo de los movimientos oculares

(con la preservación de las conexiones intra nucleares de los pares craneales III, VI y VIII). Clínicamente, cuando estos se encuentran íntegros, se infiere que el SAAR está íntegro, y que probablemente la alteración del estado mental obedece a alteraciones de los hemisferios cerebrales, pero si están alterados en un sujeto con antecedentes de traumatismo craneoencefálico, lo más probable es que se ha afectado por aumento de la PIC, es decir un daño estructural.

Fenómeno de Cushing (1869-1939)

Cuando después de un trauma grave, se presenta la triada de hipertensión arterial, bradicardia y disminución de los movimientos respiratorios con periodos de apnea, se debe pensar en una situación extraordinariamente grave ya que este fenómeno o “reflejo” indica que la PIC ha llegado a niveles críticos. Su aparición es de muy mal pronóstico. En ocasiones se presenta taquicardia *antes* de la bradicardia y esto en si debe considerarse como grave, ya que si el cirujano se espera a que aparezca la bradicardia, puede presentarse una asístole fatal.

Herniación cerebral.

Como ya se señaló anteriormente el hinchamiento cerebral, el edema y una masa en expansión por si mismas o en conjunto aumentan, la PIC lo que a su vez hace que el contenido cerebral se dirija hacia la única salida de la cavidad craneal que es el agujero occipital. Esta herniación puede presentarse casi inmediatamente después del trauma o varios días después, pero cuando hay datos de que esto ha ocurrido, la mortalidad es de casi del 100% por lo que se requieren medidas urgentes e inmediatas.

Lo más común es que haya herniación uncal transtentorial caracterizándose por la compresión del III par, con la consecuente anisocoria, ptosis, alteración de los movimientos extraoculares y respuesta pupilar lenta a la estimulación luminosa, todo ello ipsilateral es decir del lado de la lesión, que de progresar llega a la dilatación pupilar y ausencia de reactividad. A medida que avanza se compromete el tallo cerebral con lo que se alteran la conciencia, el ritmo respiratorio y el sistema cardiovascular.

Más raras son la llamada herniación central y la cerebelotonsilar. La central, se ocasiona por masas en el vértice o en los polos frontal u occipital, con manifestaciones bilaterales; la cerebelotonsilar se presenta por el desplazamiento de las amígdalas hacia el agujero magno, lo que desencadena rápido deterioro de la ventilación, colapso circulatorio, afectación pupilar bilateral mostrándose puntiformes, además de cuadriplegia flácida por compresión de los haces corticoespinales.

Cuando existe una lesión en expansión dentro de la fosa posterior, la herniación puede ser en dirección opuesta, es decir de abajo hacia arriba y desde luego también es transtentorial, manifestándose con alteración de la temprana de la conciencia y pupilas puntiformes.

Disfunción orgánica no neurológica.

El SNC es parte de un todo, y los pacientes con TCE “puro” es decir no asociados a lesiones en otras partes de la economía, pueden presentar alteraciones

en otros órganos que por sí mismas pueden ser fatales; de hecho, ***¡todo el organismo sufre cuando la cabeza se golpea!***

Algunas medidas terapéuticas a las que se recurre para el control de la hipertensión intracraneal o sostenimiento de la presión de perfusión, como son el empleo de hipotermia, barbitúricos, adrenalina y dopamina, pueden producir alteraciones orgánicas extraneurológicas y habrá que tenerles presentes.

A pesar de que no se había considerado al SNC como *inmunológicamente activo*, actualmente se acepta que su inflamación postraumática es un elemento importante en el daño secundario. Después del TCE, se han identificado niveles elevados de citoquinas en el LCR y en la sangre, lo que hace muy posible que precipiten falla orgánica no neurológica. También se han detectado alteraciones en la coagulación, caracterizadas por un estado de hipercoagulabilidad, que puede a su vez desencadenar un aumento considerable de la actividad antifibrinolítica, lo que a su vez desencadena coagulación intra vascular diseminada; la formación sistémica de microtrombos debida a esta desorganización de la coagulación, sin duda predispone a la falla sistémica múltiple.

La disfunción neurológica del miocardio y el edema pulmonar neurogénico, se han asociado a la gran liberación de catecolaminas en estos enfermos.

En el caso del músculo cardiaco, hay miocitolisis y necrosis de bandas de contracción del miocardio, lo que es compatible con la descarga de catecolaminas secundaria a la activación simpática masiva y prolongada.

El edema pulmonar neurogénico se puede presentar a unos segundos del traumatismo o hasta dos semanas después. Las características del líquido del edema reflejan su origen hidrostático y por alteración en la permeabilidad capilar, lo que le asocia con la descarga de catecolaminas.

Lesiones por relámpagos.

En 1646, Browne (1605-1682) acuñó el término electricidad. Actualmente se ha considerado erróneamente, que cuando un rayo cae sobre un ser humano (o en su cercanía) sufre “una fuerte descarga eléctrica”. Si bien es cierto el relámpago es un fenómeno eléctrico, y se aplican en consecuencia los mismos principios físicos, las lesiones son muy típicas y por lo tanto deben entenderse como tales, incluso puede haber diferencias entre las producidas por una descarga positiva y una negativa.

Las lesiones al sistema nervioso con mucho, son las que más afectan a las víctimas de estos accidentes ya que puede existir daño al SNC, a los nervios periféricos y al sistema simpático

Una descarga de esta naturaleza puede ser hasta de 50,000 amps y generar una temperatura de 30,000 K. Los campos eléctricos ocasionan *electroporación* de los lípidos de la membrana de los nervios, el destello libera tanta energía que puede ocasionar hemorragia intracraneal y la descarga en sí plantea varias posibilidades.

La primera considerada como benigna, afecta al 75% de los pacientes, y se caracteriza por pérdida de conciencia, amnesia, confusión, cefalea, parestesias y debilidad. Algunos presentan una parálisis muy característica y que Charcot (1825-1893) llamó *queraunoparálisis* (Gr. *kerano* = rayo, trueno) o parálisis por relámpago. Es transitoria (de una a varias horas), afecta más a las extremidades

inferiores, hay pérdida de sensibilidad, palidez, vasoconstricción severa, ausencia de pulso, y se ha considerado como resultante de una liberación masiva de catecolaminas, rara vez quedan parestias o parestesias permanentes. No es raro que se asocien a la presencia en la piel, de una figura rojiza en forma de helecho, que es patognomónica en los alcanzados por un rayo a la que se le llama figura de Lichtenberg (1742-1799). Estas "*flores de los rayos*", son tan específicas entre estas víctimas que tienen valor forense para determinar la causa de la muerte; probablemente se produzcan por la ruptura de pequeños capilares por el paso de la corriente o la onda de choque generada por la descarga.

La segunda posibilidad es más seria, y aunque no se trata de daño nervioso directo por la corriente, resulta del paro cardíaco o respiratorio con la consecuente lesión hipóxica del SNC. Así mismo pueden existir hemorragias intra cerebrales y subaracnoideas, particularmente a nivel de los ganglios básales y el tallo cerebral; quizá se deban a que la corriente entra al cerebro a través de los orificios (ojos, nariz, oídos) y de ahí va directo a esas regiones anatómicas. Los infartos cerebrales son bastante raros, al igual que la disfunción cerebelar.

La tercera, es la aparición de síndromes neurológicos de manera tardía, e incluyen alteraciones de las neuronas motoras y problemas del movimiento, las que pueden perdurar desde meses hasta años. Hasta el momento no se explica con certeza el mecanismo de su producción.

La cuarta posibilidad, resulta ser una verdadera plaga entre los sobrevivientes de estos problemas, ya que las alteraciones del comportamiento y neuropsicológicas son de difícil manejo. Los síntomas pueden presentarse de inmediato o unos cuantos días después y además de ser progresivos, e interferir con las relaciones laborales y familiares. No se sabe que les origina, pero la pérdida de la memoria, los trastornos del sueño, el déficit en la atención, mareo, fatiga, irritabilidad, depresión y cefalea se asemejan mucho a las secuelas de esta esfera en aquellos con otros TCE. La amnesia anterógrada y la confusión son casi universales, aunque no haya habido pérdida de la conciencia, y el sujeto no asimila ni información ni explicaciones durante varios días, también hay alteraciones de la libido, disestesias, fobias ¡sobre todo a las tormentas!, y ocasionalmente aparecen síndromes extrapiramidales.

Secuelas de los TCE.

La sobrevida de los pacientes con estas lesiones ha mejorado, pero un número considerable de ellos padecen secuelas físicas, neurológicas o psicológicas y pueden presentarse meses o incluso años después del accidente, lo que por cierto ocasiona serios problemas médico legales, particularmente en lo concerniente con la reparación del daño o las incapacidades de naturaleza laboral. En algunas ocasiones se encuentran evidencias anatómicas del daño como es el caso del hidrocefalo resultante de la reabsorción inadecuada del LCR (hemorragias subaracnoideas), adelgazamiento del cuerpo calloso, lesión axonal difusa, marañas de neurofibrillas y placas difusas AB, semejantes a las halladas en la enfermedad de Alzheimer. En otras no hay lesiones evidentes sin embargo la sintomatología es florida. Cuando la lesión de un hemisferio es amplia, el resultado final puede ser hemiplejía, hemianopia y disfasia, más o menos temporal o permanente. La lesión del cerebelo

medio se complica con alteraciones bilaterales como la ataxia (Gr. *A*= sin + *taxis* = orden) y el nistagmus (Gr. *nystagmos* = modorra).

Síndrome posconvulsión.

Se puede presentar aunque **no haya existido** pérdida de la conciencia por el traumatismo, y si la hubo, *no importa* el tiempo que el paciente estuvo inconsciente, llega afectar hasta el 50% de los pacientes con trauma moderado; se caracteriza por cefalea, mareo, vértigo, tinitus, pérdida del oído, visión borrosa, diplopía, sensibilidad a la luz, pérdida o disminución del gusto y el olfato, irritabilidad, disartria, ansiedad, depresión, cambios de personalidad, fatiga, alteraciones del sueño, disminución de la libido, pérdida del apetito, baja concentración y atención, lentitud en el proceso de la información y pérdida de la memoria. Por medio de algunos estudios de neuroimagen como son la resonancia magnética y las tomografías computadas con emisión de fotones y positrones, se pueden identificar áreas con daño estructural o funcional pero en ocasiones eso es imposible.

Convulsiones postraumáticas

En general cerca del 12% de los sujetos con TCE severo, presentan convulsiones y son considerablemente más propensos aquellos que reciben una herida penetrante por proyectil de arma de fuego (50%). Lamentablemente, el riesgo de padecerlos siempre existe, pero es más frecuente entre los que estuvieron más graves y el riesgo es latente de por vida, aunque en promedio aparecen hasta cinco años después del TCE. Predisponen las lesiones hemorrágicas, las que afectan a la corteza y las que cursan con pérdida de la conciencia y amnesia que dura más de un día, es decir las que llegan con ECG baja; el riesgo se incrementa más aún en aquellos que las presentaron algunas durante las primeras horas o hasta una semana después de la agresión. Histológicamente se detectan zonas con varios cambios morfológicos como necrosis neuronal, apoptosis, cambios en la expresión de los genes, retoños axonales y depósitos de hemosiderina.

Alteraciones psiquiátricas.

A diferencia de las alteraciones físicas que en general “se estabilizan” con el tiempo, a medida que el paciente se adapta a ellas y se va sobreponiendo, con estas sucede lo contrario, ya que las de naturaleza mental como alteraciones en el estado de ánimo, las habilidades cognoscitivas y la conducta, además de frustrar al paciente (si las percibe) abruma a quien le tiene que cuidar y son un reto de manejo para el médico.

Es extraordinariamente interesante el hecho de que la gravedad y duración del problema, además de lo que resulta de la alteración biológica ocasionada por la agresión, se vea influida por las características de personalidad **anterior** al trauma así como de los aspectos psicosociales y ambientales del sujeto.

Se deben considerar como factores de alto riesgo ciertos antecedentes como son enfermedad psiquiátrica, mala adaptación social, senectud, alcoholismo y aterosclerosis. De menor riesgo son calificación baja en la Escala de Glasgow, abandono marital,

inestabilidad financiera, dificultad para las relaciones interpersonales, niveles bajos de educación e interés en lograr compensación económica.

Una situación triste y dramática, resulta de las secuelas neurocognoscitivas que se presentan en los boxeadores con el llamado síndrome del puñetazo-borrachera (“punch drunk”), o demencia pugilística, con un cuadro semejante entre las víctimas de violencia intrafamiliar persistente. Se trata de una encefalopatía traumática crónica, destacando entre otros algunos brotes temporales de alteraciones cognoscitivas después de las peleas, o las agresiones (*subconcusiones*), seguidas a lo largo de los años, por problemas permanentes neurológicos y de conducta. Se han documentado también en futbolistas, jugadores de rugby, etc.

Aunque existen varias clasificaciones, quizá la más práctica sea aquella que toma en cuenta los problemas cognoscitivos, las alteraciones del estado de ánimo, la ansiedad, apatía, psicosis y descontrol de conducta. Se continúan haciendo esfuerzos para poder ubicar con exactitud la zona de las lesiones y mejorar su manejo, sin embargo lo que determina esta respuesta es la lesión axonal difusa inicial, a la que se suman el ingreso anormal del calcio hacia el interior celular, las alteraciones secundarias ocasionadas por los radicales libres de oxígeno, el daño a los receptores y el proceso inflamatorio.

Cefalea postraumática

Sin duda es una de las situaciones más controvertidas después de un TCE, sobretodo por sus implicaciones legales. La características clínicas son muy variadas, algunas se asocian a problemas osteo-musculares (contracciones, lesión de los músculos faciales, de los discos intervertebrales, de la articulación temporomandibular, etc.), de tipo migrañoso (con aura y sin ella), cefalalgia (disautonómica y orgásmica), hemicránea continua, presión del LCR baja, tensionales y varias modalidades más entre otras la poscoito y la producida por tos y ejercicio. Entre del 30% al 90% de los enfermos con TCE lo padecen, pero curiosamente, quienes le sufren de por vida son más las víctimas de accidentes moderados que los graves. Pueden ser nuca-occipitales, bifrontales, bitemporales o generalizadas; constantes o intermitentes y de intensidad variable. La migraña de los deportistas es terrible, y afecta sensiblemente el desempeño de los de alto rendimiento, curiosamente se ocasiona más en los que hacen deportes de contacto y generan en ellos serios problemas psicológicos.

Se acepta que al igual que otras secuelas, estas cefaleas se producen por la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, glutamato y aspartato), así como lesión axonal difusa.

Hipopituitarismo

La hipófisis (**hipo** + Gr. *phyein* = crecer) se divide en dos lóbulos, el anterior en donde se producen las hormonas del crecimiento (HC), prolactina (PRL) adrenocorticotropa (HACT), estimulante del tiroides (HET), luteinizante (HL) y folículo estimulante (HFE); y el posterior o neurohipófisis con la producción de oxitócina y hormona antidiurética (HAD) o vasopresina arginina.

En el primero, la secreción de estas hormonas está controlada por el hipotálamo (hipo + *thalamos* cámara interna) a través de hormonas *reguladoras* producto de su función *hipofisiotrópica* y que llegan a esta porción de la glándula por el denominado sistema portal hipotálamo-hipófisis localizado en el tallo del mismo nombre, para estimular a grupos celulares específicos que a su vez producen las hormonas correspondientes ya mencionadas.

En el segundo, las hormonas se sintetizan independientemente, por los grupos específicos de las llamadas neuronas *magno celulares*, altamente especializadas y localizadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, de donde en forma de gránulos neurosecretorios son transportadas a través de los axones en el propio tallo hacia el lóbulo posterior de la hipófisis.

Por este simple hecho anatómico y fisiológico, la deficiencia de estas hormonas puede ser causada por pérdida de la estimulación hipotalámica (deficiencia terciaria) o la alteración franca de la función pituitaria (deficiencia secundaria) y se puede explicar la aparición de pan hipopituitarismo en casos de arrancamiento del tallo, desplazamiento de la glándula por un quiste de retención postraumático, o compromiso de la irrigación y necrosis.

El problema no es muy frecuente, pero si la historia clínica se efectuase con cuidado se identificarían más casos, toda vez que los comunicados en su gran mayoría han estado asociados a TCE de ligeros a moderados, y en muchas ocasiones sólo se ha identificado el antecedente después de un interrogatorio repetitivo al paciente o a sus familiares, ya que hay tendencia a olvidarlos particularmente los que no requirieron internamiento o sucedieron en la infancia. Afecta más a varones que a mujeres (5:1), la mayoría de los TCE se presentan en sujetos entre los 11 y los 29 años de edad y el 15% de los casos se identifica 5 o más años después de la lesión (y hasta ¡46 años!), si tomamos en cuenta que la mayoría de los afectados por TCE son jóvenes con muchos años de vida por delante, es importante tener en cuenta este problema tardío, ya que la detección oportuna puede evitar cuadros serios de inicio insidioso aun muchos años después del accidente.

En el lóbulo anterior de la pituitaria (L *pituita* flema), las células más frágiles parecen ser las que producen gonadotropas, ya que este tipo de insuficiencia se encuentra en el 100% de los sujetos afectados a diferencia de la tirotrópica y la adrenocorticotropa que se presentan en el 44.3% y 52.8% respectivamente. Conviene recordar que el TCE puede alterar la producción hipotalámica de PRL ocasionando hiperprolactinemia.

Como ya se mencionó, los cuadros pueden ser variados, pudiendo presentarse deficiencias “selectivas” o pan hipopituitarismo, en algunas ocasiones sólo son transitorias y se han demostrado repoblaciones celulares funcionales años después de inicio del problema, el cual en algunas ocasiones puede ser subclínico y sólo detectarse por medio de mediciones hormonales, aunque algunas veces es agudo y dramático requiriendo atención médica especializada en unidades de terapia intensiva. La sintomatología más frecuente en la mujer es amenorrea e infertilidad y en el varón disfunción eréctil.

En casos de alteraciones del lóbulo posterior, las manifestaciones clínicas son la diabetes insípida (DI) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona

antidiurética (SSIIHA), e igualmente pueden ser inmediatas o tardías, transitorias o permanentes, no necesariamente asociadas a los problemas del lóbulo anterior y con mayor o menor manifestación clínica. Es posible que sean ocasionadas por edema del hipotálamo o del propio lóbulo posterior, por daño de las neuronas para ventriculares y supraópticas, del tallo pituitario o de las terminales axonales dentro de la neurohipófisis. Aunque no es muy frecuente, siempre habrá que tomar en cuenta la posible aparición de la DI en el periodo inmediato al TCE, ya que si no se trata adecuadamente la poliuria puede no compensarse con la ingesta de agua, ya sea porque el paciente tiene alterada la conciencia, curse con problemas físicos e incluso hipodipsia, lo que lleva a la deshidratación y al coma hiperosmolar, el que por sí mismo es muy serio.

Neuropatías craneales

Los médicos de urgencias, “ . . . *deben tener manos ágiles y vista aguda*”

Magendie F. (1783-1855)

Existe una marcada tendencia a que los médicos fijemos nuestra atención en las lesiones traumáticas más evidentes, y por ello se omite la detección de problemas que aun siendo serios, pueden pasar desapercibidos y que finalmente cuando la etapa aguda se ha resuelto, impiden la recuperación total y con ello la reintegración del sujeto a sus actividades habituales, tal es el caso de estas neuropatías.

La lesión a los llamados pares craneales puede resultar del estiramiento de los nervios que incluso llega a ocasionar arrancamiento de los mismos del tallo cerebral, daño en los sitios de inserción o angulamiento en sus trayectos anatómicos, igualmente, las fracturas y las lesiones penetrantes pueden ocasionar compresión, laceraciones parciales o secciones totales.

Los más afectados son el I, VII y VIII, en menor proporción II, III, y VI y más rara vez V, IX, X, XI y XII. Es raro que se presenten sin lesiones asociadas; aún cuando el paciente tenga calificación en la ECG de 15, el clínico siempre deberá estar atento desde el primer momento de la evaluación para identificar y en su caso determinar el origen del déficit.

Por ejemplo las alteraciones visuales, pueden darse por lesión encefálica, de los nervios periféricos o de la unidad motora.

En casos del olfato (anosmia), habrá que considerar la posible contusión o fractura del macizo facial, lesión de la mucosa nasal con lesión del neuroepitelio olfatorio (puede ser unilateral), y daño de aparato olfatorio por desgarramiento o laceración de los filamentos del nervio particularmente al atravesar la lámina cribiforme del etmoides, así como hemorragia intracraneal o contusión de la región olfatoria cerebral. En relación al gusto, el déficit se puede correlacionar con lesiones de la lengua, daño a los pares craneales VII que tiene un largo y tortuoso trayecto extracraneal, IX o X y a lesiones del tallo cerebral, aunque en este último renglón, aún no se conocen con exactitud todas las zonas del SNC responsables de esta función vital.

Una forma rara pero no inusual, es la parálisis del VI par que tiene un trayecto dentro del seno cavernoso, y que llega a dañarse por lesiones de propio seno o por la

presencia de una fistula caverno-carotídea, que ocasiona soplo orbital y exoftalmos pulsátil, así como compromiso posganglionar del simpático carotideo, resultando en una variante del síndrome de Bernard (1813-1878)-Horner (1831-1886) en la cual no se presenta anhidrosis facial porque los axones pseudo-motores se distribuyen por la carótida externa.

Nuevamente es conveniente resaltar el aspecto laboral y medico legal resultante de estos problemas, por ello hay que detectarles de inicio, consignarlo y después agotar los recursos para identificar una lesión que explique esta sintomatología. Como ya señaló Magendie, no basta con tener habilidad, hay que ser muy observador, y sobre todo, saber interpretar los hallazgos dentro del contexto global de los TCE.

Neoplasias

Aun existe controversia entre la asociación TCE—neoplasia, pero todo parece indicar que particularmente en varones, el riesgo de padecer meningioma es mayor. Generalmente aparecen de entre 10 a 20 años después del accidente y quizás se originen porque se inducen cambios neoplásicos por la presencia en el tejido meníngeo, del proceso inflamatorio postraumático y la liberación de factores de crecimiento. Aún faltan elementos para poder diferenciar este problema de una mera coincidencia o una relación predisponente o incluso etiológica con los TCE.

Tumores intra craneales.

“El jardín de la neurología le brinda al investigador espectáculos cautivantes y emociones artísticas incomparables”

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934).

A pesar de los trabajos de Schwann (1810-82) y Schleiden (1804-1881) que identificaron a la célula, como la unidad básica estructural y funcional de las plantas y animales, y de los postulados de Virchow (1821-1902) de que “. . . cada célula es un derivado de otra preexistente”, el tejido nervioso se había considerado como una excepción. Sin embargo gracias a Ramón y Cajal (Premio Nobel 1906) conocemos de las neuronas y de sus conexiones sinápticas, y desde luego por Sherrington (1857-1952, Premio Nobel 1932) entendemos mucho (¿solo algo?) de su funcionamiento.

Existen tres categorías de células nerviosas en el SNC: las neuronas, la neuroglia conformada por los astrocitos y oligodendrocitos, y las células ependimales. Todas provienen de las precursoras indiferenciadas del llamado clásicamente *neuroepitelio primitivo*, localizado en la placa neural embrionaria, y en su sucesor, el tubo neural. A partir de estas, se originan los neuroblastos, glioblastos y ependimoblastos o células inmaduras de las que se derivan las células maduras ya mencionadas.

A estas propias del SNC, se agregan, las células de las meníngeas, las de los vasos sanguíneos, de la pituitaria y de los nervios.

Sería lógico pensar que todos los tumores intracraneales, provienen de alguno de los grupos celulares que se han mencionado, pero *no es así* ya que entre el 25% y el 50% son metástasis de lesiones primarias “somáticas”, algunas por cierto

de origen no identificado siendo su primera manifestación clínica las alteraciones neurológicas, como sucede con relativa frecuencia entre las de origen bronquial, mamario y gástrico. No hay que olvidar que no menos del 25% de todos los pacientes portadores de cáncer, en algún momento de la evolución de su enfermedad, presentarán metástasis cerebrales.

Además, si bien se pueden diferenciar al igual que los de otras partes del organismo, entre benignos y malignos, en esta localización la connotación es muy diferente, ya que aunque histológicamente no existan evidencias de malignidad como las descritas en el capítulo 6, pueden localizarse en áreas cerebrales importantes, ocasionando alteraciones serias de mal pronóstico. Poco importa que el tumor sea “benigno” histológicamente si se localiza en un área vital como el tallo cerebral, en donde su sola presencia le hace maligno. Así mismo, es muy característico que el patrón histológico no sea uniforme, de tal manera que en un mismo tumor haya zonas con más diferenciación celular que otras, y que en su conjunto existan cambios de acuerdo al tiempo de evolución. Además, hasta los muy agresivos, rara vez dan metástasis fuera del propio tejido neural, pero las células pueden ser “acarreadas” por el LCR permitiendo sus siembras a lo largo del espacio subaracnoideo.

Los tumores intracraneales de cualquier origen, ocasionan alteraciones de la función neuronal por varios mecanismos, entre los que se incluyen, el efecto de masa de la propia lesión, el edema vasogénico peritumoral que ésta genera debido a la alteración de la barrera hemato-encefálica y aumento de la permeabilidad capilar, por hidrocefalo obstructivo, por isquemia y por alteraciones metabólicas que ocasionan una “inhibición tóxica” de la actividad neuronal local. Infiltran los haces nerviosos y con frecuencia se identifican áreas de tejido nervioso normal dentro del propio tumor. A veces no solo desplazan sino que destruyen el tejido circunvecino, lo que hace imposible su resección.

Tumores neuronales

Los tumores de células ganglionares (Gr. *ganglion* = nudo) contienen células semejantes a neuronas maduras. Si estas son las únicas que le constituyen se denominan *gangliocitomas*, el componente glial es nulo o mínimo y a veces son difíciles de diferenciar de las heterotipias neuronales o de los hamartomas.

Son más comunes las masas con astrocitos (provenientes de la glia) en cantidad variable y fibrosis, por lo que se les denomina *gangliogliomas*; algunos presentan microquistes y calcificaciones.

Existen algunas lesiones tan típicamente supratentoriales que incluso se ha propuesto denominarles “tumores supratentoriales neuroepiteliales de la infancia” que se han conocido tradicionalmente como *gangliogliomas desmoplásicos infantiles*, que contienen más o menos células neuronales, gliales y de origen neuroectodérmico. En general se acepta que estas lesiones, si se extirpan totalmente, tienen buen pronóstico, aunque muchos enfermos presentan epilepsia tardía.

Las lesiones tumorales, constituidas únicamente por células neuronales, son raras y se denominan *neuroblastomas cerebrales*. Los neuroblastomas se originan de la cresta neural y se caracterizan por remisión espontánea o una progresión fatal muy rápida. El conocimiento de su patología molecular ha permitido estudiar

el cáncer en general. Se caracterizan por las típicas agrupaciones de células tumorales oscuras, agrupadas circular o esféricamente alrededor de un área pálida, eosinofílica que contiene neurofibrillas pero sin luz, lo que forma a las rosetas descritas por Homer Wright (1871-1928) de quien han tomado su nombre. Debe incluirse dentro del grupo de los llamados tumores primitivos del neuroectodermo en la categoría de los de células azules pequeñas.

El *neurocitoma central* es una tumoración que generalmente se encuentra dentro del sistema ventricular. A pesar de que histológicamente se identifican células semejantes a las del oligodendroglioma (tumor glial), las características ultra estructurales e histoquímicas lo identifican como de origen neuronal. A pesar de considerarse benigno o “de baja malignidad”, las células se desplazan a través del LCR, y se pueden implantar en todo el sistema ventricular, incluyendo el canal central de la médula espinal.

Los tumores *neuroepiteliales disembrionarios*, se asocian a cuadros de epilepsia refractarios a tratamiento, a veces son de origen familiar y se caracterizan por un elemento glioneuronal específico consistente en células pequeñas y redondas con características de neuronas, que forman nódulos pequeños intracorticales muy típicos, con un componente mixoide. La epilepsia mejora con la resección total pero tiende a reaparecer y esto es mucho más marcado si queda tumor residual.

Tumores de origen glial (gliomas)

Como con otros tipos de neoplasia, la etiología aun se desconoce, sin embargo recientemente se ha considerado la posibilidad que particularmente este tipo de tumores se origine a partir de la división asimétrica de las células germinales neurales. Las radiaciones parecen ser un factor altamente predisponente.

El diagnóstico no es fácil y a medida que se va conociendo más su comportamiento biológico van cambiando los criterios, por ejemplo la biopsia, que a diferencia de las neoplasias en general en donde es básica e indispensable, en estas no tiene gran utilidad ya que las muestras pueden no ser representativas del comportamiento tumoral, y la evolución aún con grandes similitudes microscópicas, variar de acuerdo a los individuos, en general la misma variedad en jóvenes les puede proporcionar sobrevivencia de entre 5 y 10 años (¡lo que de cualquier forma es de poco consuelo para un adolescente de 16 años!), y en mayores de 60 años comportarse como altamente maligno y ocasionar el deceso en solo algunos meses.

De hecho no hay un sistema de clasificación que sea verdaderamente confiable aunque el de referencia sigue siendo el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incluye muchos de los criterios aceptados a través de los años. Una característica que influye gravemente en el pronóstico es el hecho de que pueden *infiltrar* e invadir áreas vitales lo que hace imposible su resección quirúrgica.

Astrocitomas

Constituyen el 23% de los tumores del SNC, cada día se diagnostican más tempranamente los de baja malignidad porque se ha vuelto frecuente el recurrir a los estudios de neuroimagen para evaluar los TCE, por lo que entran dentro del grupo de los “incidentalomas”, en estos casos, cerebrales.

El grupo incluye astrocitomas fibrilares, glioblastomas, astrocitomas pilocísticos y xantastrocitomas pleomórficos.

Histológicamente, van desde lesiones con patrón celular uniforme y de poca densidad con ausencia de mitosis, hasta aquellas con pleomorfismo celular y nuclear, gran densidad celular y muchas mitosis. La proliferación del endotelio vascular se proyecta hacia la luz vascular y llega a ser tan voluminosa, que forma una estructura en forma de pelota a la que se denomina “cuerpo glomeruloide”. Seguramente, la causa de esta peculiar proliferación, se origina por la gran secreción por parte de los astrocitos, de un factor de crecimiento que estimula al dicho endotelio. También existen focos de necrosis alrededor de los cuales algunas células tumorales extremadamente malignas forman una “pseudo palizada” lo que particularmente ensombrece el pronóstico. Finalmente, es conveniente recordar que los astrocitomas siempre tienden a presentar anaplasia y en consecuencia a incrementar su velocidad de crecimiento lo que ensombrece el pronóstico.

Oligodendrogliomas.

Estos son más raros, constituyen sólo el 4% de los tumores del SNC, se presentan más entre la cuarta y quinta década de la vida, y del 70% al 90% de los pacientes presentan convulsiones.

La mayoría afectan a los hemisferios cerebrales, pero se les puede encontrar en los ventrículos. Comprometen más a la sustancia blanca subcortical extendiéndose hacia la corteza, son blandos y gelatinosos y suelen ser más circunscritos que los astrocitomas, pero a pesar de su apariencia macroscópica infiltran a los tejidos circunvecinos. Se encuentran calcificaciones hasta en el 90% de los especímenes, y se identifican capas de células con núcleos rodeados de un halo claro, que les da la apariencia de “huevo estrellado”, lo que se considera como un artefacto de la fijación. Así mismo hay quistes y hemorragia focal, algunos son francamente gelatinosos. En general son menos agresivos que los astrocitomas y se reportan sobrevida de entre 5 y 10 años, lo que realmente es muy valioso si tomamos en cuenta la edad promedio de los pacientes.

Existen tumores mixtos llamados *oligo astrocitomas*, que concurren con la mezcla de dos tipos diferentes de células neoplásicas, ya que por un lado semejan a las del oligodendroglioma y por otro a las del astrocitoma difuso, pudiendo estar separadas entre sí o mezcladas, evidentemente si predomina más un tipo celular que el otro, o la biopsia se toma de la región en donde abunda alguna de los dos tipos de células, el diagnóstico puede ser equivocado clasificándole como “puro” a pesar de tratarse de un oligo astrocitoma mixto.

Los anaplásicos se caracterizan por una alta densidad celular, anaplasia nuclear, gran actividad mitótica y necrosis; al igual que otras neoplasias, están son más malignas que las bien diferenciadas.

Ependimomas

Son raros, y constituyen solo el 2% de los casos de neoplasias intracraneales. Se originan de la cubierta ependimal de los ventrículos cerebrales y en los remanentes del canal de la médula espinal. En los menores se localizan más

frecuentemente en las cercanías del cuarto ventrículo, y en adultos en la médula asociándose frecuentemente con la neurofibromatosis tipo II.

Cuando se localizan en el cuarto ventrículo, se presentan como una masas sólida o papilar en el piso del mismo, desgraciadamente la cercanía con estructuras vitales con frecuencia imposibilita la refección quirúrgica completa. Está compuesto de células con núcleo oval, regular, con abundante cromatina y tendencia a formar rosetas, aunque el dato más característico son las ppseudo rosetas perivasculares, en las cuales las células tumorales se colocan alrededor de los vasos. La mayoría están bien diferenciados, aunque también los hay anaplasicos. Los *ependimomas mixopapilares* son una variedad localizada en la cola de caballo medular. La obstrucción del cuarto ventrículo ocasiona hidrocefalia y frecuentemente se disemina a través del sistema ventricular por donde circula el LCR.

Los *subependimomas* se originan de la matriz subependimal y crecen lentamente. Aunque en general son de comportamiento benigno y con frecuencia únicamente se documentan como hallazgo de autopsia, pueden diseminarse a través del sistema ventricular además de ocasionar hidrocefalia.

Las células del plexo coroide se encuentran por debajo de las endimales y pueden originar papilomas y carcinoma. El papiloma crece típicamente en los ventrículos laterales, pero lo hacen también en el tercero y cuarto. Producen mucho LCR lo que ocasiona dilatación del sistema ventricular incluso al nacimiento, a veces se asocian a nevos pigmentados gigantes. Tiene la apariencia de una coliflor rosada y microscópicamente se identifican formaciones papilares cubiertas con células epiteliales que son muy semejantes a las del plexo coroide, son bastante vascularizados lo que dificulta su resección.

El carcinoma del plexo coroide es raro y se localizan en los ventrículos laterales, igualmente se extiende a todo el espacio subaracnoideo lo que le hace fatal. A veces es muy difícil diferenciarle del papiloma, siendo los únicos elementos que lo permiten, el encontrar formaciones papilares indefinidas, infiltración a los tejidos circunvecinos, hiper celularidad, núcleos pleomórficos, gran actividad mitótica, mucha vascularización y necrosis. A pesar de lo aparatoso de su apariencia histológica, tienen buen pronóstico con la remoción quirúrgica.

Gliomatosis Cerebral

Es un problema raro, su definición patológica aún se debate aunque se ha descrito desde 1907. La OMS le considera como un tumor difuso de *origen incierto*, compuesto por células alargadas que se parecen a los astrocitos, afectando a más de dos lóbulos del cerebro sin que se acompañe de una sola masa tumoral sólida. Por otro lado se han propuesto los términos primario para cuando se presenta de esta manera desde el momento del diagnóstico, y secundario al que resulta del crecimiento de un astrocitoma de bajo grado que afecta a tres o más lóbulos cerebrales. Esta propuesta de nomenclatura conllevaría el que realmente no se trate de una entidad por si misma sino de un glioma penetrante y muy infiltrante, lo que tiene cierta lógica ya que el análisis molecular ha demostrado que es idéntico al de los gliomas infiltrantes, con una clara personalidad de astrocitoma. El asunto es por demás complicado, ya que mientras que para un astrocitoma se recomienda

la resección quirúrgica amplia, en estos casos es imposible ya que por lo extenso sólo es factible hacer biopsias para determinar el genotipo, que de ser semejante con los oligodendrogliomas, abre la posibilidad de quimioterapia, oportunidad ideal para lesiones fuera del alcance del cirujano y sin recurrir a las dosis tan altas de radioterapia necesarias para tratar tumores multilobulares. Sigue siendo un terreno de alguna especulación y sin duda de oportunidad científica para entender más este tipo de neoplasias.

Tumores primitivos del neuroectodermo. (TPNE)

Son raros, y se les ha conocido también como neoplasias pobremente diferenciadas, ya que sólo constituyen el 2% del total, aunque en niños ocupan un 20%. Aunque son de origen neuroectodérmico, prácticamente no expresan o lo hacen muy débilmente, a los marcadores característicos de las células del SNC. Se componen principalmente de células muy primitivas, pobremente diferenciadas, y diríamos que casi de origen embrional.

Son tumores de células pequeñas que afectan al SNC, a los nervios periféricos y a algunos tejidos blandos. Altamente malignos, metastatizan a través del LCR (del cual se pueden llegar a aislar células tumorales) e invaden las meninges cerebrales y de la medula espinal. El neuroblastoma cerebral anteriormente descrito, se incluye en este grupo.

Meduloblastoma

Es el más común de los cinco tumores de origen embrional que se presentan en los niños, y presenta una muy marcada expresión del gen OTX2 que es activo durante el desarrollo embrional del SNC. En los menores se localiza en la línea media del cerebelo, pero en adultos tiende a lateralizarse. Generalmente es una masa bien circunscrita, gris y friable que llega a comprometer a las leptomeninges (aracnoides y piamadre). Histológicamente se incluye dentro de los tumores de *células azules pequeñas* con la presencia de un material fibrilar intercelular de color rosado. Las células son abundantes, pequeñas y anaplásicas identificándose las típicas rosetas de Homer Wright. Son radio sensibles y si se logra su resección completa, se puede conseguir hasta 75% de sobrevida a cinco años.

En este grupo, también se incluyen otros tumores indistinguibles del meduloblastoma, pero que se localizan en otros sitios del SNC, como son la glándula pineal (*pineoblastoma*), el tallo cerebral, la medula espinal, el nervio olfatorio y la retina (*retinoblastoma*). A diferencia de la mayoría de las otras neoplasias del SNC, no es extraño encontrar metástasis locales a tejidos extracraneales y a distancia como son a los pulmones, hígado, linfáticos y medula ósea.

Tumor Teratoideo/Rabdoides

Se parece mucho a los tumores rabdoides del riñón y de los tejidos blandos. Es tremendamente agresivo, se localiza principalmente en la fosa posterior, particularmente el cerebelo y aunque se asemeja histológicamente al meduloblastoma, se diferencia por las células de características rabdoides, con citoplasma eosinofílico, núcleo grande vesicular, nucleolo prominente y un cuerpo

citoplasmático paranuclear eosinofílico, que son típicas de los rhabdomiomas. Se llegan a identificar rosetas de Homer Wright. Son muy graves, en general poco se puede hacer por los enfermos.

Otros tumores parenquimatosos.

Linfoma primario no Hodgkin

Se presenta como tal hasta en el 1% de los pacientes con tumores intracraneales, y llama la atención que se localicen en el SNC y los ojos, en donde **no existe** una población nativa de ganglios linfáticos, vasos linfáticos o linfocitos, lo que lleva a sospechar que se originan o a partir de *linfocitos viajeros* que normalmente transitan a través del propio SNC, o que forman un clon anormal que se anida en el tejido cerebral.

Es la neoplasia más común en sujetos inmunodeprimidos particularmente los pacientes con SIDA en los cuales se presenta hasta **¡1000 veces más!** que en la población general, lo que hace que este sea **el** factor de riesgo más importante para desarrollar linfoma primario del SNC. También afecta, aunque en menor proporción, a los transplantados con esquemas de inmunosupresión y a quienes padecen inmunodeficiencia congénita. Generalmente compromete varios sitios del parénquima cerebral, y se identifican células malignas en el LCR, así como alrededor de las raíces nerviosas e infiltrando la superficie del cerebelo y de la medula espinal. La mayoría son de células B, las cuales en su totalidad contienen genomas del virus de Epstein-Barr, lo que en ausencia de la función supresora de las células T por la inmunosupresión, facilita la proliferación linfocítica incontrolable. El compromiso ocular es frecuente y puede ser anterior, coincidente, o posterior al cerebral. Son muy agresivos y responden menos al tratamiento, que sus contrapartes periféricas.

Al igual que en otras áreas del organismo, en el SNC se puede presentar la variante angiográfica, conocida como *linfoma intra vascular*, el que debido al bloqueo de los vasos por la presencia de las células tumorales, produce microinfartos extensos. Las lesiones afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris, se diseminan a los ventrículos; en general están bien definidas y tienen áreas de necrosis central. Cuando las muestras se tiñen con reticulina, se demuestra al microscopio que las células infiltrantes están separadas entre sí por “aros” de un material plateado, fenómeno muy característico que constituye un verdadero anillado (hooping).

Tumores de células germinales

Son raros en europeos (0.2%), pero relativamente frecuentes entre japoneses (10%) y casi siempre aparecen antes de los 20 años. Son semejantes histológicamente a los de las gónadas, y se les encuentra en la línea media particularmente en las regiones pineal y sobre la silla turca, ocasionalmente aparecen en los ganglios basales y el área talámica. Un subgrupo de ellos secreta marcadores tumorales como la alfa feto proteína y gonadotropina beta coriónica, sin embargo deben confirmarse por biopsia. Los que afectan a la zona pineal casi siempre se presentan en varones, lo que no sucede con los otros. No se conoce realmente su origen, y se dividen

en germinomas y no germinomatosos, incluyéndose en estos últimos, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma. Se ha considerado que se pueden derivar de células germinales ectópicas, o de las que migran hacia el SNC durante el desarrollo. Siempre debe excluirse la posibilidad de un primario en las gónadas, y se clasifican igual que los tumores testiculares, con la diferencia que el equivalente testicular se denomina seminoma y el del SNC germinoma. Se diseminan ampliamente mediante el LCR, y pueden afectar la superficie cerebral. El teratoma es el tumor cerebral que más afecta a los recién nacidos, e incluso pueden ser causa de macroencefalia del feto, lo que impide el nacimiento vaginal. Los germinomas tienen mucha mejor respuesta a los tratamientos que los no germinomatosos.

Tumores parenquimatosos pineales.

El tejido pineal es un transductor neuroendócrino en los mamíferos, y su función está íntimamente relacionada a la producción nocturna de melatonina aislada por Lerner, derivada de la serotonina, inhibiéndose por la estimulación de la luz. Esta función altamente especializada, es responsabilidad de los *pineocitos*, los que dan origen a los pineocitomas, que son células tumorales pequeñas, núcleo redondo y sin mitosis ni necrosis; se consideran tumores con pronóstico favorable, sin embargo algunos cuando recurren se comportan muy agresivamente, por lo que se recomienda tratar de reseca todo el tumor.

Así mismo, es posible que se presenten los tumores de alta malignidad llamados pineoblastomas, que pueden asociarse a retinoblastoma, los que se diseminan rápidamente, e histológicamente se parecen al meduloblastoma. Existen tumores mixtos, con un componente sincrónico de pineocitoma y pineoblastoma, así como algunos gliomas, siendo más frecuentes los astrocitomas.

Todas las tumoraciones en esta zona, independientemente de que sean verdaderos tumores parenquimatosos pineales o de otro origen, ocasionan hidrocefalia porque obstruyen el acueducto de Silvio (o Francisco de Boë 1614-1672). Algunos pacientes presentan diabetes insípida, lo que es patognomónico del germinoma con diseminación hacia la región supraselar, el que por cierto es más frecuente también entre los japoneses.

Meningioma

Constituye hasta el 27% de los tumores intra craneales. Son más frecuentes en mujeres que hombres (2:1) y afecta predominantemente a mayores de 60 años. **No** dependen del parénquima cerebral, se originan de las células meningoteliales de la aracnoides, y lo mismo se les encuentra en la superficie cerebral que dentro del sistema ventricular.

La etiología se ha discutido ampliamente, considerándose como muy factible que predisponga la exposición a radiaciones ionizantes, quizá un TCE muchos años antes, tal vez el empleo de teléfonos celulares y hasta ¡el mes de nacimiento y la estación del año!

Citogenéticamente, estos tumores presentan monosomía o borramiento del cromosoma 22 (locus NF2), pérdida parcial o completa del cromosoma 1 y alteraciones que comprometen 10q, 14q y 9q.

Habitualmente se trata de una masa firme, redondeada que a pesar de comprimir al parénquima cerebral, se separa de este con facilidad. Le rodea una cápsula delgada de tejido fibroso; ocasionalmente se presenta como una placa plana, que se extiende sobre la superficie externa de la duramadre, que como se recordará realmente forma el periostio de los huesos craneales, esto resulta en que se forme hueso “nuevo” como sucede en cualquier sitio donde se levanta el periostio, lo que afecta al hueso ya sea destruyéndolo y apareciendo espículas u ocasionando hiperostosis con el que está en contacto, ocasionalmente se puede palpar una masa debajo del cuero cabelludo.

Algunos son muy calcificados y presentan cuerpos de psamoma (Gr. *psammos* = arena), otros son microquísticos o papilares, ocasionalmente fibroblásticos y mixtos, sin embargo, aún con estas variantes, la mayoría son benignos (90%), con pocas posibilidades de recurrir después de su resección.

Los atípicos crecen más rápidamente, invaden el tejido cerebral, y después de la resección quirúrgica tienden a recurrir. Para clasificarles como tales se debe identificar aumento de las mitosis, gran celularidad y células pequeñas con nucleolo prominente y ocasionalmente focos de necrosis.

El anaplasico o maligno, mucho menos frecuente, es bastante más agresivo, se identifican muchísimas mitosis, recurre e infiltra al tejido cerebral. Aún así la sobrevida a 5 años llega a ser del 55%.

Los *sarcomas menígeos* se incluían como un subgrupo de estos tumores, pero ya que provienen de células no meningoteliales y mesenquimales, se ha propuesto que se les considere como una entidad distinta, porque además de provenir de diferentes células, y por ello tener características histológicas distintas, su expresión citogenética es diferente, ya que no se encuentra en ellos ninguna de las alteraciones descritas para los meningiomas. Desgraciadamente, estos sarcomas presentan diseminación carcinomatosa con engrosamiento de las leptomeninges y de las paredes ventriculares, sin embargo algunos responden a los recursos terapéuticos disponibles.

Diseminación metastásica de las neoplasias malignas del SNC.

Tradicionalmente se ha enseñado que el encéfalo es un sitio aislado, cuyas neoplasias tienen mal pronóstico a pesar de que rara vez se diseminan fuera de la cavidad craneal; incluso algunos han señalado categóricamente que no dan metástasis. La realidad es que lo hacen poco (4 %) en comparación al 10% de los tumores somáticos, y se encuentran más cuando se efectúa un procedimiento quirúrgico o se instala una derivación de LCR; de hecho **nunca** se habían descrito metástasis peritoneales antes de contar con este procedimiento, por lo que actualmente obligadamente se tienen que emplear filtros. La realidad es que a pesar de varias teorías, no se puede explicar con certeza este fenómeno, lo que si es un hecho, es que el crecimiento intracraneal es desgraciadamente rápido para liquidar a los pacientes al poco tiempo de manifestarse clínicamente.

Lo que si es evidente es que dentro del cráneo si hay diseminación, ahora ¿Cómo es que esto sucede?

El proceso de diseminación tumoral implica el desprendimiento de las células malignas, su migración, arribo y permanencia en el área “blanco”, extravasación, formación de micrometástasis y de lo más importante, la neogénesis vascular. Da la impresión que en el SNC, las células siguen una ruta predeterminada, como son los espacios perivasculares de Virchow-Robin (1821-1885), y los trayectos neurofibrosos de la sustancia blanca, lo que explica porque estos tumores tienen frecuentemente focos de tejido normal lo que como ya se señaló, complica el diagnóstico por biopsia. Se considera que las células de la microglia juegan un papel importante ya que estas, como respuesta al ataque tumoral, secretan citoquinas y enzimas proteolíticas, lo que hace un ambiente “receptivo” a la invasión del parénquima normal. Algo bien conocido es que las leptomeninges y la duramadre, rara vez son invadidas, a menos que se aborde al tumor quirúrgicamente, ya que con ello se violan las defensas naturales, y se facilitan los sembrados extratumorales.

El LCR, del que se producen entre 500 y 550 cc. diarios, es una vía ideal de diseminación particularmente para los meduloblastomas y oligodendrogliomas, y para todos los demás tumores después de la colocación de una derivación, ya que esto permite la entrada de células a los ventrículos.

La ausencia de linfáticos, retarda el acceso de las células malignas a la circulación venosa, pero la craneotomía lo favorece porque se lesionan venas y linfáticos extracraneales. La BHE también constituye una defensa contra la migración, probablemente por producir sustancias “protectoras”, como la laminina, fibronectina y colágeno tipo IV. Además, se han identificados defectos en la misma cerca de los tumores, a cuya sustancia entran radioisótopos y material de radio contraste, pero no al tejido normal.

En conclusión, las metástasis de las neoplasias del SNC más allá del cráneo son raras, y en caso de darse tienen poco impacto ya que las lesiones primarias son suficientes para causar el deceso de estos pacientes.

Tumores secundarios en el SNC

Las metástasis de las neoplasias somáticas son hasta 10 veces más comunes que los propios tumores primarios del SNC. En ocasiones, las alteraciones neurológicas son la manifestación inicial de por ejemplo de un cáncer broncogénico, y hasta en el 30% de ellos, es el parénquima cerebral el único sitio de la economía en donde se encuentran tumores secundarios. Ocasionalmente también comprometen a los vasos sanguíneos, a las meninges y a los huesos craneales.

Actualmente, por medio de las técnicas de neuroimagen se pueden identificar metástasis cerebrales hasta en el 35% sujetos portadores de alguna lesión maligna somática, **antes** de tener manifestaciones neurológicas, y hasta el 40% de los casos que se operan por tener una lesión intracraneal, resultan ser metástasis de tumores ajenos al SNC. En adultos las neoplasias que más ocasionan este problema, son con mucho los del pulmón, seguidas de las del seno, piel y colon. En los jóvenes, lo hacen los tumores de células germinales y los sarcomas en sus variedades osteogénica y de Ewing (1866-1943). Se pueden presentar como lesiones únicas

siendo esto más frecuente en carcinoma renal, colónico y mamario o múltiples como sucede con el melanoma

Las células malignas llegan al SNC, por contigüidad como sucede con algunos quemodectomas (paragangliomas parasimpáticos) y lesiones malignas de la nasofaringe, superior, el oído, parótida y senos paranasales, o por vía hematógena que es el mecanismo más común de invasión, asociadas en la mayoría de los casos, a metástasis en otras partes del cuerpo. En el encéfalo, suele suceder en sitios en donde hay turbulencia del torrente sanguíneo, como sucede en donde las arterias cambian de calibre o terminan, lo que explica porque muchas se encuentran en la interfase entre la sustancia blanca y la gris. El 80% de las metástasis se dan en los hemisferios, el 15% en el cerebelo, y sólo el 5% en el tallo, lo que confirma lo mencionado en relación a los cambios de calibre vascular.

Se desconoce la razón por la que las células malignas se implantan y crecen, lo que si es evidente que sucede o porque estas tienen gran habilidad para sobrevivir en un medio extraño como es la sustancia cerebral, o porque esta favorece más la presencia de crecimientos ajenos a los propios. Las metástasis a los huesos craneales, como sucede más frecuentemente en los tumores de mama, pulmón, próstata y riñón, pueden invadir el encéfalo por contigüidad, previo compromiso de la duramadre, por lo que no es raro que esto se asocie a meningitis secundaria. Las lesiones oculares aún sin penetrar las leptomeninges, llegan al espacio subaracnoideo, a través de las hojas neurales del nervio óptico.

Las lesiones secundarias macroscópicamente son esféricas, bien circunscritas y con edema a su alrededor, aunque el microscopio identifica invasión más allá de los márgenes, pero con menos intensidad que los tumores autóctonos del SNC. A menudo contienen células semejantes a las del primario, pero en algunas ocasiones no es tan simple su clasificación, lo que obliga el empleo de algunas técnicas de inmunohistoquímica para identificarles, e incluso poderles diferenciar de lesiones gliomatosas primarias.

Meningitis carcinomatosa

Los tratamientos disponibles para diferentes tipos de lesiones malignas, lo que permite sobrevivir más prolongada, han aumentado los casos de *meningitis carcinomatosa*, descrita por primera vez en 1870, como un hallazgo excepcional en un paciente con cáncer pulmonar. En estos casos, las leptomeninges están infiltradas por células malignas que literalmente “abarrotan” al espacio subaracnoideo, así mismo se encuentran nódulos pequeños y engrosamiento, aunque a veces la corteza es normal. No siempre se encuentran células malignas en el LCR ni datos radiológicos, lo que dificulta en ocasiones su identificación. De acuerdo con algunos tipos particulares de células, se han empleado algunos sinónimos, calificativos tales como carcinomatosis meníngea (carcinomas), meningitis leucémica (leucemias) o linfocítica (linfomas).

Una variante es la *meningitis encefalopática carcinomatosa*, en la cual no hay evidencia macroscópica de implantes, pero si edema cerebral importante, con la formación de una delgada capa de células tumorales, que se distribuye sobre

la piamadre, la que más o menos frecuente en pacientes con adenocarcinoma de estómago o pulmón.

Hidrocefalia

Los plexos corooides ventriculares secretan el 60% del volumen de LCR, a través de un mecanismo *metabólicamente activo*, que se asemeja a la actividad fisiológica del túbulo distal del nefrón. El 40% restante, es de producción extracoroidea, a través de los apilares parenquimatosos del epéndimo y del agua intracelular, generada metabólicamente por la oxidación incompleta de la glucosa. Dicho sea de paso, los plexos coroideos tiene 10 veces más receptores para la serotonina que el resto del tejido cerebral, lo que indica la participación del simpático en la producción del LCR, y las posibles anomalías en su producción por una falla en la señalización neuroendócrina y/o alteraciones de los neurotransmisores.

Mientras existe perfusión cerebral, se produce a una velocidad relativamente constante de aproximadamente 20 ml por hora (cerca de 500 ml por día) *independientemente* de la presión intracraneal (PIC). El paso de este líquido hacia la circulación sistémica mediante las granulaciones de Pacchioni (1665-1726) y las vellosidades aracnoideas, es *pasivo* obedeciendo meramente a un diferencial de presiones entre el espacio subaracnoideo y la presión venosa, particularmente la de los senos de la duramadre, y de ellos principalmente el longitudinal superior. Lo mismo sucede en las prolongaciones durales adyacentes, a las raíces de los nervios espinales. Solo en condiciones normales una pequeñísima porción pasa a los vasos cerebrales por difusión.

Tradicionalmente se ha aceptado que el volumen del LCR es de unos 150 ml, pero esta cifra ha relacionado a los hallazgos de autopsia. Actualmente debe considerarse la posibilidad, de que si bien la producción es constante, el volumen puede ser cambiante en más o menos ml. El líquido se desplaza en sentido bidireccional ya que no hay válvulas, de acuerdo a las variaciones del volumen cerebral ocasionadas por el ciclo cardíaco, aumentando o disminuyendo la cantidad en los ventrículos, y el resto en el eje neural que comprende las cisternas de la base o alrededor de las convexidades cerebrales y la médula espinal.

Conveniente recordar que en posición horizontal, la presión del LCR en todo el sistema, normalmente se encuentra entre 65 y 195 mm H₂O, pero si el sujeto se pone de pie, las presiones varían llegando incluso a ser negativa en el vértice cefálico.

Se comprende que se trata de un mecanismo complejo que se puede alterar por sobre producción del LCR, como sucede por ejemplo en los papilomas de los plexos corooides, por obstrucción al flujo como en los casos de estenosis del acueducto, o por problemas de absorción, generadas por alteraciones del sistema circulatorio, como sucede en la trombosis del seno longitudinal superior. En algunos casos no se encuentra ni la causa ni la explicación del problema.

Se puede presentar en todas las edades, sin embargo el tratamiento y desde luego el pronóstico, son extraordinariamente diferentes dependiendo de la causa y la edad en que se presenta, aunque en todos la presión intra ventricular aumentada,

comprime hacia fuera al encéfalo ocasionando un adelgazamiento, que afecta más a la sustancia blanca que a la gris, la cual parece ser más resistente.

Se había considerado que la presentación del problema en fetos, tiene mejor pronóstico que después del nacimiento, ya que aunque esta dilatación haga imposible el parto vagina, el daño cerebral sería menor al permitir un proceso derivativo “in útero” o inmediatamente después del nacimiento, porque teóricamente, la cabeza no osificada, al expandirse no dañaría tanto al cerebro. Sin embargo, esto **no** es cierto. La hidrocefalia casi siempre se asocia a otra anomalía ya sea intra o extracraneal; además se ha demostrado que aún en edad fetal temprana ya existe daño cerebral, que después del nacimiento se manifestará como alteraciones en el coeficiente de inteligencia (CI). Esto obliga a una detenida valoración fisiopatológica a partir del momento del diagnóstico, incluso cuando apenas empieza el crecimiento ventricular moderado.

El hidrocéfalo que se presenta al nacimiento como sería el caso de los prematuros con hemorragia intra ventricular, es igualmente serio a pesar del manejo temprano, ya que muchos de los sobrevivientes presentan parálisis cerebral, retardo mental y epilepsia.

En niños de más edad cuando el cráneo se ha osificado, el diagnóstico oportuno, permite la derivación por medio de colocación de puentes ventrículo-peritoneales o procedimientos endoscópicos, sin embargo el desarrollo neurológico es francamente anormal, lo que ocasiona problemas severos para la vida ya no se diga para integrarse socialmente.

Cuando se obstruye algún segmento del sistema ventricular, y este se dilata por el acúmulo de LCR, se origina la variante *no comunicante*, pero cuando todo el sistema ventricular está dilatado, entonces se le cataloga como hidrocéfalo *comunicante*.

Hidrocéfalo normotenso.

No siempre existe hipertensión dentro del sistema, por lo menos de manera continua. Se ha descrito una variante relativamente rara que afecta principalmente a mayores de 60 años, denominada *hidrocéfalo normo tenso*, en la cual al parecer hay problemas crónicos de absorción no de formación de LCR. Las granulaciones aracnoideas pueden presentar fibrosis, o tener alterada la interfase de absorción a nivel molecular, lo que origina un gradiente de presión entre el líquido del espacio subaracnoideo y el sistema ventricular, lo que a su vez lleva a la disminución en la producción de LCR, pero con una presión intra ventricular que aunque normal es más alta que la basal, lo que con el tiempo produce dilatación, estiramiento de los nervios que les rodean y compresión del parénquima para ventricular. Se ha considerado la posibilidad de que se trate de un problema que se inicia desde la infancia, con una evolución obviamente prolongada, y con fluctuaciones en las cifras tensionales intra ventriculares caracterizadas por picos u (ondas B) de hipertensión esporádicos. Se comporta como un hidrocéfalo comunicante, no siempre se sabe su origen y cursa con problemas de la marcha, incontinencia y en ocasiones demencia.

Hipertensión craneal idiopática. (HCI)

La HCI es una alteración de la circulación del LCR, que cursa con elevación de la PIC por arriba del los 250 ml de agua, sin alteración de la neuroimagen, ni de las características histoquímicas del propio LCR. Es rara (0.9% por 100,000 habitantes) y se asocia con la obesidad, particularmente en mujeres entre las que se presenta hasta 9 veces más que en varones. Es prácticamente idéntico clínicamente, a lo que se ha descrito como *síndrome de pseudo tumor cerebral e hipertensión intracraneal benigna*, aunque estos dejan de ser un síndrome al encontrarse una etiología probable, como fístulas durales arteriovenosas, obstrucción total o parcial además de estructural o funcional, del drenaje venoso del encéfalo, o por la ingesta de algunos medicamentos como las tetraciclinas y la vitamina A.

Sea que se identifique una posible causa etiológica como puede ser un pseudo tumor, o que no exista dato alguno que sugiera su origen (HCI), en todos existe elevación de la presión del LCR.

Se han considerado como teorías que expliquen su aparición, resistencia a la absorción de LCR, aumento de su producción y *presión venosa* elevada en los senos de la duramadre, particularmente en el longitudinal superior y en la porción proximal del transverso, con caída de la misma en la porción distal de dicho seno, ocasionada por alguna obstrucción en el tercio proximal como podría hacerlo una trombosis. Sin embargo, esto no explica porque afecta más a mujeres que a hombres obesos, sí como a niños y ancianos, o aquellos que ingieren algún medicamento. Es más, desde hace muchos años se sabe que la hipertensión venosa de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, coincide con aumento de la presión del LCR, sin embargo es rarísimo que estos presenten HCI. Actualmente hay evidencia cada vez más clara, que en realidad la hipertensión del LCR es la “gallina” que ocasiona la elevación de la presión sinusoidal, y no la presión sinusoidal elevada la cual finalmente sólo es el huevo. De hecho, nuevamente la hipótesis de Monro-Kellie vuelve a aplicarse, toda vez que cuando se extraen unos 25ml de LCR, la presión intra sinusoidal baja. Se requiere saber más sobre la anatomía y fisiología de las granulaciones de Pacchioni y las vellosidades aracnoideas.

Hipovolemia de LCR.

En condiciones normales, el saco dural y el LCR forman un sistema cerrado en el que se incluyen el cerebro y la sangre. Existe un balance “perfecto” entre estos componentes que son elementos indispensables para mantener el equilibrio necesario ya explicado por la hipótesis de Monro-Kellie. Por ejemplo, la pérdida de LCR ocasiona baja de la PIC, pero el aumento del volumen sanguíneo la compensa, y ambos a su vez a pesar de PIC de entre—5 y +5 cm de H₂O, mantienen al cerebro flotando sin que se presente cefalea ortostática, la que se desencadena hasta los—30 o—35 cm de H₂O.

Tradicionalmente, la cefalea ortostática que mejora con el decúbito, se ha considerado como la característica del llamado síndrome de hipotensión intracraneal (SHI), sin embargo en muchos enfermos con este problema la presión del LCR es normal.

La presión del LCR depende de la relación entre su propio volumen y el del espacio subaracnoideo. En caso de que haya escape se genera hipovolemia que se compensa con la disminución del volumen subaracnoideo, sosteniendo la presión dentro de límites normales. En aquellos con cefalea ortostática y **normotensión** del LCR, el volumen de este, disminuido por una fuga, es insuficiente para mantener al cerebro suspendido. Inversamente los ancianos, en quienes es habitual encontrar cerebros atróficos, cuando tienen fuga de LCR e **hipotensión**, no presentan cefalea porque el volumen, aunque disminuido es más que suficiente para asegurar la flotación de la masa encefálica que es de menor tamaño. Como ya se mencionó en la posición de decúbito, las presiones del LCR son iguales en las regiones lumbares, cisternales e intra craneales, sin embargo esto cambia totalmente en la bipedestación ya que en la posición cefálica se hace negativa, mientras que en la región lumbar se hace relativamente positiva, sin embargo a pesar del gradiente de presión, el cerebro *no se hunde*, precisamente porque flota ya que el volumen es suficiente para permitirlo, sin importar la propia presión del LCR, sin embargo se sabe que cuando se ha perdido el 10% o más del volumen de LCR, aparece cefalea por hipovolemia **sin** alteración de la presión. En conclusión la flotación del encéfalo depende del volumen de LCR cuya presión baja sólo cuando hay escape del mismo y en consecuencia hipovolemia. Resumiendo, la flotación cerebral es la variable que determina el que un sujeto tenga o no cefalea ortostática, o incluso disminución en el nivel de conciencia, y dicha flotación está condicionada por el volumen del LCR y no por su presión.

El LCR escapa más frecuentemente a nivel de la médula, particularmente en la torácica, en algunas ocasiones aunque con menor frecuencia, hay fuga espontánea por la base del cráneo (lámina cribiforme). Es difícil establecer la causa, generalmente se acepta que existe algún punto débil en el saco dural que puede lesionar un trauma aparentemente trivial como serían los accesos de tos, o actividades de la vida cotidiana como levantamiento de objetos relativamente pesados (¿cubetas?), empujar (¿muebles?), caídas simples ¿(sentones?) o deportes moderados.

Pueden existir divertículos menígeos o alteraciones en la elastina y fibrilina como sucede en el síndrome de Marfan (1858-1942) u otros problemas del tejido conectivo. Muy ocasionalmente hay laceración dural por una espícula vertebral o hernia de disco. Es una de las complicaciones de la derivación ventrículo-peritoneal (excesivo drenaje) o como complicación posquirúrgica, también ocurre en la deshidratación hipovolémica (disminución de agua corporal total).

La disminución del volumen, ocasiona colapso de los ventrículos, hundimiento cerebral con descenso de las amígdalas, disminución en las cisternas basales subaracnoideas, aplanamiento del quiasma óptico y apilamiento en la fosa posterior. Compensatoriamente, aumenta el volumen sanguíneo, lo que ocasiona turgencia venosa incluyendo a los senos duros, hiperemia meníngea y aumento también por hiperemia del volumen pituitario e incluso distorsión del tallo hipofisiario (lo que en ocasiones produce galactorrea). Esta dilatación de la estructuras venosas intra craneales, contribuye junto con la tracción de las sensitivas, al dolor característico de este tipo de cefaleas. Las alteraciones auditivas obedecen a tracción del octavo par y quizá alteración en la presión del líquido endolinfático en el oído interno.

Es conveniente recordar que cuando se abre el cráneo, la hipótesis de Monro-Kellie deja de aplicarse ya que al exponerse a la presión atmosférica se incrementa la PIC, la que habitualmente es negativa, lo que hace que al entrar aire al espacio subaracnoideo aparezca un nivel hidroaéreo. Si previamente existía hipovolemia de LCR, se compromete la flotación cerebral y puede ocurrir herniación caudal simplemente por un cambio de posición cosa que no sucede en los casos en los que el volumen es normal. Esto puede ocurrir también después del drenaje de una colección de líquido subdural.

La cefalea postpunción lumbar, es mucho más frecuente en mujeres (3:1) que en varones, y esto se ha explicado porque de los tres elementos de la hipótesis de Monro-Kellie, el cerebro de ellas es de menor volumen que el de los hombres, y por lo tanto la flotación cerebral es más reducida, sin embargo en esta particular circunstancia, aún hay dudas para explicar la aparición del problema; un dato por demás interesante es el hecho de que es más frecuente en aquellas con bajo índice de masa corporal. Se piensa que lo que desencadena la sintomatología, es la baja de la presión hidrostática por pérdida de LCR, y por ello se genera el desplazamiento hacia abajo del tallo cerebral y tracción de las estructuras sensitivas de las meninges. Se sabe que la extracción de LCR puede causar cefalea, pero no es un fenómeno universal y tampoco está relacionada directamente con la cantidad de LCR removido, además los cambios en la presión tampoco se correlacionan con la intensidad de la molestia. Se explica que todo se ocasiona con el cambio brusco del decúbito a la posición de pie, lo que ocasionaría la tracción de las estructuras vasculares, resultando en dilatación venosa por liberación de adenosina, hecho que parece confirmarse por el incremento en la intensidad de la cefalea cuando se comprimen las venas yugulares, aún cuando esto eleva la PIC.

Es muy común tratar a pacientes con este problema por medio de “parches hemáticos”, pero para que sean efectivos, la experiencia ha demostrado que deben ser de por lo menos 40cc. de sangre autóloga; en muchas ocasiones la mejoría es inmediata lo que no se explica simplemente por el taponamiento de la fuga. Parece ser que la compresión extradural contribuye, como un factor externo, a restablecer la tan mencionada hipótesis de Monro-Kellie, también se han descrito cuadros de hipertensión craneal como complicación del procedimiento. Se considera que la elevación de las presiones epidural, lumbar y subaracnoidea, revierte la dilatación venosa mediada por la adenosina. Los propios parches se han empleado también para el manejo de cefaleas asociadas a baja presión de LCR con buen éxito.

Síndromes Neurocutáneos.

También de han llamado *facomatosis* (Gr. *phakos* = lenteja, mancha o marca de nacimiento), aunque el término se emplea cada vez menos para designar a este tipo de problemas. Estos se caracterizan por ser hereditarios o congénitos, con patrones comunes como el cursar con lesiones displásicas de lenta evolución, con gran tendencia a volverse malignas en la niñez y adolescencia. Comprometen más al SNC y a la piel, y en menor proporción a otros derivados del ectodermo, como el ojo y la retina, lo que ha hecho que también se hayan denominado como ectodermosis congénitas o displasias neuroectodérmicas congénitas.

Actualmente se reconocen más de 40 de estos síndromes y se han incorporado al grupo, algunos cuyas lesiones no tienen displasia ni forman neoplasias. Son alteraciones *multisistémicas* y *progresivas* y las lesiones cutáneas frecuentemente preceden a las alteraciones neurológicas, aunque no es raro que un cuadro epiléptico preceda entre 4 meses y hasta 5 años al diagnóstico clínico. Los más comunes son la neurofibromatosis tipos 1 y 2, la esclerosis tuberosa, la ataxia-telangiectasia y los síndromes de Sturge-Weber y von Hippel-Lindau. Pueden ser autonómicos dominantes y recesivos, ligados a cromosoma X o simplemente sin identificación de sus patrones hereditarios.

Neurofibromatosis 1 (NF1).

Von Recklinghausen (1833-1910) describió lesiones tumorales de la piel que estaban constituidas por tejido fibroso que rodeaba a los nervios periféricos, y acuñó el término *neurofibroma*. Esta neurofibromatosis es la más frecuente afectando a 1 entre 3 500 individuos sin preferencia de raza o sexo.

Además de los neurofibromas, se describen como componentes de NF1 (pero no exclusivas) las lesiones maculosas “café con leche” (*café-au-lait*) de la piel, caracterizadas por su pigmentación homogénea y bordes regulares, a menudo presentes al nacimiento con tendencia a desaparecer en los adultos y que **no** forman tumores.

Típico de la NF1 es el moteado (“pecas”) en más del 81% de los pacientes, localizado en las regiones axilar e inguinal y en otros pliegues cutáneos, así como los hamartomas hiperpigmentados del iris llamados nódulos de Lisch, (1907-1999) que por cierto, no comprometen la visión. Se complementa con gliomas en las vías ópticas.

No es raro que estos portadores presenten dificultades de aprendizaje, y hasta en el 70% de los menores afectados, se identifican por medio de la resonancia magnética, unos *objetos brillantes no identificados* en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo.

La lesión más típica, el neurofibroma, se detecta hacia la pubertad, aunque se supone que está presente desde el nacimiento y que es de muy lento crecimiento. Está compuesto de células de Schwann (1810-1882), fibroblastos y mastocitos, y no tienen potencial de transformación maligna.

Sin embargo 30% de los portadores tienen lesiones difusas que comprometen muchos fascículos nerviosos, y a las que se denomina *neurofibromas plexiformes*, los que abarcan piel, fascia, músculo, órganos internos y hueso en donde precisamente es capaz de ocasionar crecimiento óseo, y este a su vez generar discrepancia en la longitud de los miembros, particularmente las piernas, así como escoliosis o displasia esfenoidal. La abundante vasculatura, el compromiso de varios planos tisulares y su gran tamaño, hacen difícil la resección quirúrgica. Hasta el 10% pueden convertirse en neoplasias malignas muy agresivas de los nervios periféricos.

No es raro encontrar alteraciones cerebrovasculares como vasos ectásicos y estrechos, estenosis, aneurismas y moyamoya (Jap. bocanada de cigarro)

La NF1 es hereditaria con característica autosómica dominante con penetración completa pero variable fenotípicamente, lo que obliga a pensar que existen otros

factores que modifican la expresión del gene NF1 supresor tumoral localizado en el cromosoma 17q11.2. Es más hay muchos pacientes que no tienen antecedentes familiares lo que sugiere bastantes mutaciones nuevas.

El gen NF1 codifica una proteína denominada *neurofibromina* la que se expresa principalmente en neuronas, células de Schwann, oligodendrocitos, astrocitos, leucocitos, medula adrenal y en otros tejidos, pero con niveles muchos más reducidos. Entre algunas de sus múltiples funciones, actúa como un compuesto de supresión tumoral en estos tejidos y seguramente tiene mucho que ver con la función de aprendizaje, modulando la ruta del adenosin monofosfato cíclico (AMC).

Los pacientes con NF1, inician su vida con una copia funcional y otra mutada no funcional del gen. La funcional, se inactiva por una variación somática al azar, lo que ocasiona la pérdida completa de la expresión de la neurofibromina, lo que hace que se asocie a la formación de tumores como lesiones malignas de la cubierta de los nervios periféricos, feocromocitomas, leucemias de células mieloides, neurofibromas plexiformes, neurofibromas cutáneos y astrocitomas pilocíticos. Como ya se mencionó anteriormente, la función inadecuada o ausente de la citada neurofibromina, no sólo tiene que ver con el crecimiento celular desordenado, sino con el funcionamiento cerebral dado lo frecuente de la disfunción cognitiva en pacientes con NF1, particularmente en lo concerniente al aprendizaje y al coeficiente de inteligencia.

Neurofibromatosis 2 (NF2)

Es mucho más rara que la NF1, afecta a 1 entre 210,000 sujetos y es una alteración autosómica dominante ocasionada por la mutación del gen supresor de tumor NF2, que codifica una proteína llamada schwannomina o merlín, comprometida en la regulación del crecimiento y la proliferación celular.

Se caracteriza por la aparición de varios tumores, siendo típicos los schwannomas vestibulares bilaterales del VIII par. Así mismo presenta meningiomas múltiples, gliomas, ependimomas de la medula espinal, opacidad posterior subcapsular presenil (juvenil) del cristalino y las lesiones cutáneas que son también principalmente schwannomas, aunque en ocasiones hay neurofibromas. A veces solo hay lesión unilateral del VIII par, pero su asociación a otras lesiones como meningiomas múltiples, cataratas, schwannomas en otras localizaciones, gliomas y neurofibromas, hacen que se considere una variante del problema.

Se ha considerado la posibilidad de que haya una enfermedad distinta a la NF2, denominada schwannomatosis familiar, aunque podría tratarse de una variante atenuada de la NF2, en la que no se presentan los problemas vestibulares del VIII par.

Complejo de la esclerosis tuberosa (CET)

Afecta entre 1 en 10,000 a 1 en 50,000 mil personas, y puede presentarse como un síndrome autosómico dominante o como una forma esporádica. Se caracteriza por muchas mutaciones espontáneas. La NF1 y CET, son el prototipo de los síndromes neurocutáneos ya que compromete a muchas partes de la economía,

presentan lesiones maculosas en los mismos sitios, tienen expresabilidad variable y cursan con alteraciones bioquímicas semejantes.

El CEM afecta principalmente al cerebro, piel, riñones y en menor proporción a los ojos y el corazón. Las lesiones principales son hamartomas y hamartias como también se llama a los defectos en la combinación tisular durante el desarrollo. Los síntomas y signos tienen una expresión clínica variable aún en pacientes de familias que han sido afectadas durante varias generaciones. El 95% de los pacientes tienen lesiones cutáneas, 85% autismo y convulsiones, 60% alteración renal, y 50% retraso mental.

La hipertensión intra craneal, se debe al típico astrocitoma subependimal de células gigantes localizado en el agujero de Monro, los que dejan de crecer al final de la segunda década de la vida y ocasionan hidrocefalo unilateral.

En la corteza se encuentran los típicos hamartomas llamados tubérculos, los que comprometen a la sustancia blanca y gris. Son firmes, lisos, elevados, pálidos y en pacientes mayores están umbilicados en el centro, muy probablemente por degeneración y retracción tisular. Son más abundantes en la región frontal seguidos de las áreas parietal y occipital y mucho menos en el cerebelo.

En el 80% de los afectados, se identifican nódulos subependimales que se desarrollan in útero, al momento de formarse las paredes externas de los ventrículos. Son múltiples y excepcionalmente mayores de 1 cm. Después del primer año de vida se calcifican lo que permite su identificación por medio de tomografía. Los localizados cerca del agujero de Monro, pueden ocasionar hidrocefalo.

90% de los enfermos presentan máculas **hipomelanóticas** de entre 0.5 a 2 cms de tamaño, aunque ocasionalmente son más grandes, y están localizadas en la cara, el tronco y las extremidades. Son lesiones no resaltadas, es decir no se palpan los bordes y aunque claras siempre tienen pigmentos lo que les diferencia del vitiligo. En ocasiones, la hipomelanosis se presenta en el cuero cabelludo como poliosis (Gr. *polios* = gris) del pelo. Se les ha llamado lesiones de confeti, lo que sugiere de inmediato el que son muchas manchas pequeñas hipopigmentadas, que rara vez se presentan en otras patologías que no sea del CET. Aparecen desde el nacimiento aún antes que otras manifestaciones clínicas, pero en sujetos con piel muy pálida quizá no se identifiquen con facilidad a simple vista por lo que para verlos se puede recurrir a la luz de Wood (1868-1955) que es una luz ultravioleta de 365 nm de longitud de onda. En ocasiones hay otras más grandes denominadas en “huella de pulgar” que son poligonales.

Los angiofibromas aparecen en la pubertad, son de localización facial, se pueden confundir con acné y con el tiempo llegan a desfigurar la cara por su prominencia o coloración rojiza, o hasta sangrar con el simple roce de la almohada. Otras lesiones más oscuras que la piel circundante son las placas de la frente y los denominados “manchones de lija”, localizados en otros sitios como los antebrazos, los glúteos o los muslos. En las uñas se detectan fibromas carnosos subungüeales, a veces con un componente angiomatoso, y en ocasiones se les encuentra entre los dientes.

En el riñón se detectan quistes, angiomiolipomas y rara vez carcinoma, problemas que ocasionan la mayoría de los decesos ya sea por insuficiencia renal, hemorragia o diseminación carcinomatosa.

Los rabdomiosarcomas cardíacos, habitualmente asintomáticos, pueden ocasionar obstrucción al flujo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita. Los hamartomas de la retina si bien no alteran la visión, al detectarse ayudan al diagnóstico.

A diferencia de otras enfermedades neurocutáneas, en esta se identifican dos genes (CET1 y CET2) y cualquiera que sea inactivado genera *el mismo síndrome básico*, a diferencia de NF1 y NF2 que tienen dos genes y generan dos padecimientos distintos.

CET1 se localiza en el cromosoma 9 y CET2 en el 16. El producto del primero se llama hamartina y el del segundo tuberina, ninguno es más predominante, y generan el mismo número de pacientes con CET. Como ya se señaló, hay casos no hereditarios, de hecho, quizá a hasta dos tercios sean esporádicos y parecen ser ocasionados por mutaciones en CET2.

Si bien hay diferencias entre los casos CET1 y CET2, realmente son más de grado que de características, considerando que CET2 ocasiona lesiones más severas y se asocia mucho más frecuentemente a retraso mental; sin embargo cada familia afectada es diferente y ninguna de las dos se puede considerar como más benigna o maligna, ya que igualmente hay un miembro del grupo con lesiones cutáneas más evidentes, convulsiones y retraso mental severos, mientras que otro del mismo grupo, solo cursa con lesiones cutáneas y convulsiones. En la misma familia unos sujetos tienen quistes renales y otros carcinomas.

La causa probable de esta situación, es el que la tuberina y la hamartina interaccionan en un complejo proteico como genes supresores de tumor, mediante lo que regulan el crecimiento celular y el desarrollo, considerándose que son ambos alelos de un gene de CET, los que deben ser defectuosos para ocasionar hamartomas o hamartias.

Síndrome de Sturge-Weber

Este síndrome descrito por Sturge (1850-1919) y Weber Jr (1863-1962) es otra alteración neurocutánea, que afecta a 1 de cada 50,000 nacidos vivos, es esporádica y caracterizada por afectar a la microvasculatura venosa de la cabeza. Se desconoce el patrón hereditario.

La principal alteración vascular, es la angiomatosis de las leptomeninges (Gr. *leptos* = delgado) que afecta más a los lóbulos occipitales y parietales, sin embargo con posibilidad de presentarse en la corteza o ambos hemisferios cerebrales. Curiosamente en el lado ipsilateral (L. *ipse* mismo) de la cara se presenta una malformación vascular que afecta a la piel inervada por la rama oftálmica del trigémino. Otras manifestaciones clínicas son glaucoma, convulsiones, cefaleas, trastornos neurológicos y de conducta, así como ocasionalmente hemiparesia, hemiatrofia y hemianopia contra laterales a la anomalía cortical.

Las manifestaciones cutáneas son llamadas "*nevos de oporto*" (port-wine), que aparecen en la mayoría pero no todos los casos. Como ya se mencionó afectan la zona inervada por la rama oftálmica del V par, (de ahí el sinónimo de angiomatosis encefalotrigeminal), muy especialmente el párpado superior y la región supraorbital.

Lo que sí es universal, aunque no de inicio, es la angiomatosis del complejo de las leptomeninges es decir de la piamadre y aracnoides, el que actualmente se identifica con facilidad con la resonancia nuclear magnética (RNM) por medio de la cual se detectan calcificaciones cerebrales, a veces ausentes en neonatos e infantes, además de atrofia, pérdida neuronal y gliosis. Todos estos cambios se deben a la angiomatosis por la cual hay estasis, disminución del retorno venoso, hipoxia y disminución del metabolismo neuronal, así mismo ocasiona compromiso de la oxigenación de la neuroglia lo que se acentúa durante las convulsiones. Esta isquemia ocasiona aumento de la permeabilidad capilar, alteraciones en el pH, depósito de calcio, atrofia cerebral y alteración de la BHE. La estasis venosa en los vasos alterados, ocasiona trombosis y estos a su vez infartos progresivos y recurrentes, que agravan el déficit neurológico y generan los episodios transitorios de compromiso vascular cerebral, manifestados clínicamente como hemiparesia o defectos del campo visual. La complicación oftalmológica más frecuente es el glaucoma (30 al 70%) que cuando es de aparición temprana y ocasiona en los niños aumento en los diámetros de la cornea y miopía; cuando es tardío, en los adolescentes no hay crecimiento ocular. Por último para hacer más dramático el problema entre el 50 y el 60% de los pacientes cursan con problemas de desarrollo, retraso mental o ambos.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL)

Hace alrededor de 100 años, Von Hippel (1867-1939) y Lindau (1892-1958) describieron unos tumores vasculares retíales que identificaron como de presentación familiar. La frecuencia oscila entre 1 en 40,000 a 1 en 100,000; es transmitida como un padecimiento autosómico dominante y se caracteriza además de los angiomas retíales, por la presencia de hemagioblastomas cerebelares y de la médula espinal. Se asocia a carcinomas renales, lesiones angiomasos o quísticas de los propios riñones, páncreas, bazo y epidídimo, así como con feocromocitomas.

Comparada con otras alteraciones neurocutáneas, esta para fines prácticos **no** cursa con lesiones de la piel.

El gen de la EVHL se ha identificado en el cromosoma 3p25-26 y su producto ha sido llamado pEVHL. Se aplica el mismo principio que para otros síndromes cancerosos hereditarios, es decir, típicamente los pacientes han heredado un alelo inactivo de EVHL de alguno de los padres y por ello son heterocigotos +/- . El tumor aparece cuando se inactiva o pierde el alelo activo con lo que cesa la producción de pEVHL.

pEVHL es parte de un complejo que contribuye a la degradación proteica y parece ser que uno de sus blancos es el factor 1 inducido por hipoxia (F1IH), que es un factor de transcripción comprometido en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), lo que seguramente explica el componente vascular de muchos de los tumores que se presentan en esta enfermedad.

Aunque existen varias características clínicas de la enfermedad no hay alguna patognomónica, además de que existe variación intra familiar. Se reconoce el tipo1 con riesgo de feocromocitoma y el tipo 2 con riesgo de hemangioblastoma y feocromocitoma, este último a su vez se divide en 2a de bajo riesgo para carcinoma

renal y 2 b con riesgo alto para el mismo tumor; 2c es de riesgo para tumor pancreático.

En el SNC, los hemangioblastomas afectan a entre el 21% y el 72% de los enfermos, y aparecen habitualmente entre los 25 y los 40 años, aunque a veces se presentan en niños. Crecen lentamente y causan síntomas por efecto de masa o hemorragia. Los de la médula ocasionan siringomielia (Gr. *syrix* = tubo, fistula). Son muy vascularizados y tienen un nódulo mural asociado a un quiste grande lleno de líquido, localizándose principalmente en la región postero lateral de los hemisferios cerebelares, extendiéndose hasta la piamadre.

Los hemangioblastomas retinales, si bien son mayoritariamente asintomáticos y ayudan al diagnóstico, en algunas ocasiones cuando son de localización central, pueden ocasionar ceguera aún sin hemorragia; así mismo la hemorragia ocasiona uveítis, glaucoma, desprendimiento de retina y oftalmítis simpática; en ocasiones hay calcificación y osificación. Los de riñón que afectan a más de la mitad de los enfermos aparecen habitualmente después de la segunda década de la vida.

Hasta el 41% de los pacientes con EVHL cursan con feocromocitoma, y se diferencian de los esporádicos porque aparecen en edad temprana, a menudo son bilaterales, pueden ser múltiples y incluso extraadrenales, rara vez son malignos y en ocasiones son la única manifestación de la enfermedad.

Las lesiones renales como ya se mencionó son quistes o carcinomas. Los primeros rara vez ocasionan problema aunque pueden ser múltiples y bilaterales. El cáncer renal afecta al 70% de los pacientes y es desde luego la principal causa de muerte. Son multifocales y aparecen a edad temprana. En entre el 30 y el 50 % de ellos, cuando se manifiestan clínicamente con síntomas urinarios, ya han dado metástasis a los ganglios linfáticos, hígado, pulmones o huesos.

El 10% de los portadores de la EVHL, presentan adenocarcinoma primario del ectodermo del laberinto membranoso, ocasionando alteraciones a la audición, algunas veces al crecer afectan al nervio facial e incluso pueden ocasionar parálisis de la cuerda vocal por crecimiento local e invasión.

La mayoría de las lesiones pancreáticas son quistes múltiples diagnosticados después de los 40 años. La mayoría son silenciosos, por lo que diagnóstico suele ser circunstancial, a menos que lleguen a ser tantos que ocasionen insuficiencia glandular o que obstruyan el conducto biliar. Ocasionalmente, aparecen tumores insulares de crecimiento lento y asintomáticos, aunque pueden volverse malignos.

Ataxia-Telangiectasia

Se trata de un problema autosómico recesivo, que afecta entre 1 en 40,000 a 1 en 100,000 de los nacidos. Si bien se trata de un padecimiento multisistémico, lo más evidente es la degeneración progresiva del cerebelo (con la ataxia resultante), acompañada de telangiectasias cutáneas y conjuntivales, inmunodeficiencia grave, envejecimiento prematuro y predisposición al cáncer. El cromosoma afectado es el 11q22-23 y actualmente se piensa que la proteína codificada por el gen AT, se encuentra en el centro mismo del mecanismo protector contra los cambios ambientales, que pueden producir la ruptura del ADN, es decir es ni más ni menos el responsable de mantener la integridad del ADN cromosómico,

así como los mecanismos de transducción que operan en el ciclo celular, con el objeto precisamente de permitir la reparación al propio ADN, sin embargo aún se desconocen los pormenores.

Las telangiectasias en la conjuntiva bulbar, aparecen después de las manifestaciones neurológicas y hacen que los ojos se vean como con derrames sanguíneos (ojos inyectados de sangre). Acaban comprometiendo al resto de la conjuntiva, a los párpados, la cara, el cuello, los pabellones auriculares y los pliegues cubitales y popíteo. El pelo se atrofia y se hace grisáceo, la piel se arruga y puede presentar hiper e hipopigmentación, llegando a considerarse como albinismo parcial, vitiligo o manchas café con leche. La dermatitis seborreica se presenta en casi todos los pacientes.

Debido a alteraciones del timo y particularmente a la deficiencia de IgA, son muy frecuentes las infecciones del oído, la nariz, los senos paranasales, los bronquios y la neumonía, generalmente por bacterias “comunes” pero con mala respuesta a los antibióticos. En casos de larga evolución no son raras las bronquiectasias y fibrosis pulmonar.

Entre el 10% y el 15% de los pacientes, presentan neoplasias y son la segunda causa de muerte después de las infecciones. Las más comunes son linfomas, sarcomas de células reticulares e histiosarcomas, pero también se encuentran meduloblastomas, leucemias y gliomas, entre otros.

Se asocian problemas esqueléticos y alteraciones endócrinas, como hipogonadismo femenino con infantilismo sexual. En los hombres este hipogonadismo atrasa el inicio de la pubertad, ocasiona espermatogénesis incompleta y disminuye las células de Leydig (1821-1908). Llegan a presentar diabetes mellitus en la adolescencia y en ocasiones alteraciones del lóbulo anterior de la hipófisis.

Típicamente cursan con elevación del antígeno carcinoembrionario y de la alfa feto proteína sérica, así como con niveles bajos e incluso ausencia, de IgA, IgG2 e IgE. Casi no tienen tejido adenoidal nasofaríngeo, hay atrofia cerebelar, y las biopsias de músculo y nervios demuestran atrofia por denervación y cambios axonales degenerativos.

Traumatismos de la médula espinal. (TME)

Definitivamente si los TCE son problemáticos, los de la médula espinal resultan devastadores. El compromiso del sistema nervioso voluntario y no voluntario afecta sin duda la función de todos los sistemas corporales. Por conveniencia los mecanismos por los que se lesiona la médula, se han dividido en primarios y secundarios.

Los primarios resultan del mecanismo de la lesión, que a su vez tienen cuatro modalidades.

Los más comunes son los relacionados con un impacto y compresión persistente, como se encuentra en fracturas por “explosión” del cuerpo vertebral, con desplazamiento de fragmentos óseos que comprimen a la médula, fracturas-dislocación y fracturas agudas de disco.

El segundo mecanismo es el impacto puro, en el cual sólo hay compresión transitoria, como sucede en pacientes con hiperextensión de la columna cervical con problemas degenerativos.

La tercera posibilidad de lesión, resulta de la sección ocasionada por proyectiles de arma de fuego, lesiones por fragmentos óseos o distracciones severas. Se comprende que esta sección puede ser parcial y relativamente menor hasta total.

El cuarto mecanismo es la distracción medular en plano axial. En esta el daño puede ser extraordinariamente severo y sin embargo no demostrarse alteración radiológica de la estructura ósea. Ocurre mucho en niños dado que tienen una gran elasticidad y llegan a constituir hasta el 35% de los casos en ese grupo de edad.

Los mecanismos secundarios exacerbaban el daño resultante de los primarios e incrementan la morbilidad. De estos, la acción del ácido araquidónico y los resultados de la hemorragia asociada a isquemia y reperfusión, han sido estudiados a fondo.

Ácido araquidónico, COX-1 y COX-2

La respuesta inflamatoria despertada por el mecanismo de lesión por sí misma puede resultar dañina.

El ácido araquidónico, por la actividad de las ciclooxigenasas 1 y 2, se convierte en prostanoïdes. Estos restringen el flujo sanguíneo por vasoconstricción además de contribuir a la peroxidación de lípidos y apoptosis. El daño a la membrana es grave, hay entrada de calcio y exitotoxicidad.

Hemorragia e isquemia-reperfusión.

El daño inicial, dependiendo del mecanismo, habitualmente lesiona más a la sustancia gris que a la blanca. El porque la primera se ve más afectada podría deberse a su consistencia menor y abundancia de vasos sanguíneos. La hemorragia intra medular es evidente desde el principio; y la alteración del flujo vascular ocasiona hipoxia e isquemia, a lo que la propia sustancia gris, que se caracteriza por su altísimo requerimiento metabólico, es particularmente susceptible. Las neuronas que pasan por el sitio de la lesión, físicamente están dañadas y tienen adelgazamiento de la mielina. Actualmente se considera que la sustancia gris sufre daños irreparables durante la primera hora posterior al accidente a diferencia de la blanca que tarda hasta 72 horas después de la agresión, en mostrar cambios irreversibles.

El lector debe comprender la magnitud de la tragedia de las lesiones medulares para los pacientes, su familia y la sociedad. Se les invita no sólo a dominar la ciencia detrás del mecanismo y el posible tratamiento (todos muy poco efectivos) de estos problemas, sino a involucrarse activamente en las campañas de prevención, no como profesional de la medicina sino como un ciudadano comprometido que piensa en la salud de su descendencia y comunidad.

Espina bífida.

La medula espinal, al igual que el cerebro, se origina del ectodermo. La placa neural en el dorso embrionario, se eleva, ahueca y se hunde nuevamente para formar el tubo neural que se acaba separando del ectodermo para ser rodeado por mesodermo.

El proceso de fusión del tubo neural se da en las primeras semanas de la gestación, no se cierra todo al mismo tiempo, por ejemplo la porción caudal lo hace

entre la tercera y la cuarta semana, y la zona que más tarda en cerrarse, es la región dorso lumbar lo explica porque es el sitio de más malformaciones congénitas de esta naturaleza.

La nomenclatura de estos defectos es complicada, puede ocasionar confusión y lamentablemente hay varias clasificaciones.

El término *disrrafismo* califica a todos los defectos que resultan de el mal desarrollo embrionario de los tejidos endo, meso y neuroectodérmico.

Espina bífida cística se refiere a meningoceles y mielomeningoceles, mientras que el de *espina bífida abierta* (abierta) se ha empleado para englobar al subgrupo en el cual los defectos están abiertos, es decir son expuestos. Desgraciadamente el calificativo de espina bífida, por demás inespecífico, se ha asociado sólo con el disrrafismo espinal abierto del mielomeningocele.

Los defectos espinales cerrados, como diastematomielia (Gr. *Diastema* = intervalo, espacio, hendidura), filum terminale apretado, seno dérmico dorsal y el lipoma espinal, son disrrafismos cerrados.

En estricto sentido espina bífida cerrada (oculta), se refiere sólo a problemas de la fusión ósea demostrados radiológicamente, e incluyen defectos del arco posterior en uno o más niveles, que habitualmente se localiza en la región lumbosacra. Asintomática la mayoría de las veces, con cierta frecuencia se identifica en la zona un mechón de pelo, un angioma, quizá un lipoma o fibroma, y ocasionalmente la apertura cutánea de un seno que se profundiza hasta el saco dural, lo que obliga a estudiar a los pacientes.

Disrrafismo abierto (mielomeningocele)

Es frecuente (hasta 1 en 1000 nacidos vivos), pero ha sido sorprendente la disminución de los casos mundiales en los últimos años, coincidiendo con el inicio de la administración de ácido fólico de manera rutinaria a todas las mujeres en “peligro” de embarazo. Igualmente parece ser que hay cierta predisposición familiar. Si un primer embarazo tiene riesgo de aparecer en 0-1% a 0.2%, el segundo hermano tiene entre el 2% y el 5%, y el tercero hasta entre el 10% al 15%.

Son más frecuentes a nivel de la columna lumbosacra y no es raro que se asocien a otros defectos del eje neural. Hasta en el 50% cursan con adelgazamiento de los huesos craneales (craniocunia), demostrado por los rayos X aunque la alteración no aparece sino hasta después de los dos años de edad. Así mismo en la mayoría de los pacientes se identifica aplanamiento de la base del cráneo (platobasia) particularmente en la región occipital posterior.

La malformación neural más común asociada con el mielomeningocele (95%) es la llamada de Arnold (1835-1915)—Chiari (1851-1916) o Chiari II (existen otras tres), en la cual se compromete el romboencéfalo con desplazamiento del vermis y de los hemisferios cerebelares laterales, hacia la cara dorsal de la medula cervical dentro del canal vertebral superior. La médula inferior puede estar acodada y el acueducto estenosado e incluso atrésico. No es raro que el hidrocéfalo sea una complicación común del mielomeningocele, puede presentarse antes o después del nacimiento y se agrava con frecuencia después del manejo quirúrgico, el cual debe intentarse lo más pronto posible para evitar la infección (meningitis) local y la

ventriculitis, aunque esto no mejora el déficit neurológico. Se requiere además en casi todos los casos, la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal.

Este defecto puede ocasionarse o por la falla del cierre del tubo neural, o por reapertura del mismo después de su fusión, el hecho es que la médula aplanada se queda en su posición embrionaria original, es decir a nivel de la **superficie cutánea**, no está cubierta por piel y lo que se observa es el tubo neural imperfectamente formado, no protuberante si el líquido es escaso lo que hace que forme el piso de una hendidura superficial con poco alargamiento de las raíces nerviosas (mielocele). Si es abundante, la placa se eleva con la formación quística identificándose como un área oval azulosa o una tira alargada en la porción proximal (cefálica), en la que puede encontrarse un pequeño orificio que corresponde a la terminación del canal central de la médula. En la porción inferior (caudal) los filamentos de la cauda equina se profundizan para reingresar al canal medular. La placa forma la parte central de la protuberancia, la duramadre se proyecta a sus lados y establece lateralmente la unión cutáneo-dural. Las raíces nerviosas están situadas como en la médula normal es decir las ventrales a los lados de la línea media y las dorsales por fuera de las anteriores aunque están alargadas. También se llegan a encontrar raíces dismórficas no funcionales que se desprenden de la placa neural pero terminan en los tejidos adyacentes.

En la evaluación del recién nacido con esta patología, debe incluirse el estudio del resto de la columna vertebral, toda vez que hasta el 10% cursan con disrrafismo en otro segmento.

Es un problema grave, con serias insuficiencias neurológicas. El origen de las mismas puede deberse a dos posibilidades. La primera desde luego, es la grotesca anomalía estructural que significa la presencia de la médula fuera del raquis con elongación de los nervios y el acodamiento de la estructura medular. La segunda seguramente es el efecto que sobre esa médula expuesta, tiene el líquido amniótico durante los largos meses del embarazo, de ahí el porque se ha llegado a proponer la reparación in útero.

Actualmente se sabe que durante el desarrollo fetal, se sintetiza y secreta gran cantidad de una proteína asociada al desarrollo embrionario y a la aparición de neoplasias malignas. Se ha denominado *alfa feto proteína* (AFP), y debido a que una lesión abierta del tubo neural permite escape de LCR y quizá de sangre hacia el líquido amniótico, se encuentran en este, a diferencia de lo que ocurre en un embarazo normal, concentraciones muy elevadas

Esta AFP también entra a la circulación materna, básicamente por el transporte a través de la placenta y por difusión a través de las membranas fetales, lo que eleva las concentraciones séricas hasta cuatro veces más que en embarazos no comprometidos. Actualmente, la determinación de este producto proteico en suero, debe incluirse dentro de la evaluación de toda mujer embarazada. Complementado con estudios de imagen, se puede aconsejar adecuadamente a la paciente acerca de esta patología tan seria.

Disrrafismo cerrado.

En este problema, la piel cubre totalmente al tubo neural, y se incluyen lipomas espinales, diastematiomielia, senos dérmicos, mielocistoceles y filum terminale

apretado. Todos pueden tener un origen embrionario distinto, pero ocasionan el llamado “síndrome de la medula amarrada”. Ya se mencionaron con anterioridad algunos indicios de su existencia a nivel de la superficie cutánea. Los datos clínicos pueden incluir debilidad de las extremidades inferiores, alteración de la marcha, incontinencia urinaria e incluso escoliosis.

El “amarre”, limita la distribución del movimiento medular sobre varios niveles espinales, de tal manera que la tracción focal ocasiona lesión del tejido nervioso, lo que puede explicar entre otras cosas porque aumenta el dolor con ejercicio o por el crecimiento del paciente. También se ha sugerido que el estiramiento ocasiona lesión de los vasos medulares de ahí lo progresivo de los síntomas.

En los lipomielomeningoceles, se identifica una mielosquisis parcial dorsal con un lipoma fusionado a la cara dorsal de la médula; se asocia con frecuencia a déficit neurológico importante.

En los senos dérmicos, el agujero cutáneo está mucho más bajo que el defecto intraespinal; el trayecto atraviesa los tejidos subcutáneos, la fascia profunda, pasa a través o por debajo de una lámina bífida y penetra la dura. No es raro que terminen en una formación dermoide o un tumor epidermoide. Puede aparecer meningitis bacteriana, pero también puede ser aséptica, por paso al LCR de los componentes dérmicos.

Durante el desarrollo embrionario de la medula espinal, se forma a nivel caudal, una masa celular que se recanaliza para formar las estructuras que rodean al filum terminale. La alteración de este delicado proceso puede ocasionar el llamado filum terminale apretado en el cual éste está corto, y existe un cono medular bajo.

En más del 50 % de recién nacidos con problemas ano rectales, urogenitales o sacrales, se puede demostrar, por medio de la resonancia nuclear magnética, lesiones que atan a la médula.

Los meningoceles, se caracterizan porque la duramadre y la aracnoides se proyectan a través de defectos óseos espinales, **sin** que los elementos neurales formen parte de la lesión, aunque puede existir herniación, a través del defecto, de las raíces nerviosas o de la propia médula. Estos pueden ser anteriores, laterales y posteriores. Los más comunes son los lumbares posteriores y siempre permanecen cubiertos por piel normal. Los anteriores son relativamente frecuentes en el sacro y llegan a ser tan grandes que el volumen de LCR que contienen, de acuerdo a su desplazamiento, ocasionan síntomas compatibles con alta o baja presión. En ocasiones la imagen radiológica, “tienta” al cirujano a efectuar una biopsia transrectal de la tumoración, con las consecuencias imaginables.

Alteraciones degenerativas de la columna vertebral y su contenido.

Enfermedad del disco intervertebral.

Es conveniente tener en cuenta que para entender la fisiopatología de este problema, se debe tener claro el concepto de lo que es una “unidad funcional de la columna”, es decir el segmento que exhibe las características biomecánicas de toda la estructura. Esta unidad incluye dos vértebras adyacentes, sus facetas articulares, los ligamentos espinales y el disco intervertebral con lo que sostiene la compresión generada por la carga a cada nivel.

El disco intervertebral, se compone de dos anillos, uno fibroso exterior y otro interior también fibroso, una zona de transición y el núcleo pulposo al centro. 80% del anillo externo es colágena tipo I y el resto son fibrocitos y fibroblastos organizados, de tal manera que puedan resistir estructuralmente, las cargas de tensión. El anillo interior y la zona de transición están compuestos de colágena tipo II condrocitos, algo de colágena tipo I y fibrocitos. El núcleo pulposo en el niño se compone principalmente de células notocordales, y el del adulto en un 80% de colágena tipo II, condrocitos y conjugados de proteínas y polisacáridos, que se encuentran en la matriz del tejido conectivo y el cartílago, lo que le ayuda a mantener agua. Tanto el anillo interior como el núcleo pulposo tienen excelentes propiedades visco elásticas, que hacen posible que aguanten las cargas compresivas y mantengan la altura del disco intervertebral. Este núcleo es prácticamente avascular y recibe la mayor parte de sus nutrientes por difusión pasiva, que se apoya en los capilares de las caras vertebrales, a donde se han identificado receptores colinérgicos muscarínicos, que seguramente regulan el flujo sanguíneo. La esclerosis en las caras vertebrales impide este proceso de abasto y remoción de desechos. En ocasiones se encuentra proliferación de los vasos alrededor de los discos degenerados, lo que se interpreta como el intento de suplir la difusión comprometida por el envejecimiento, lo que ocasiona cambios bioquímicos en la composición del disco. Los conjugados proteína-polisacáridos, disminuyen a partir de la tercer década de la vida así como el número de condrocitos, lo que cambia irremediablemente a la estructura y volumen del disco. Hacia la periferia, el anillo interno se deseca también, transformándose en un tejido fibrocartilaginoso semejante al núcleo pulposo afectado, lo mismo sucede paulatinamente con el externo y cuando esto sucede, se producen fracturas y fisuras que al conjugarse, constituyen un defecto suficientemente grande para permitir el paso del núcleo hacia el exterior. Realmente, todas las células del disco envejecen, lo que ocasiona disminución de la capacidad de síntesis y replicación del DNA.

La degeneración, ya se dijo, permite el escape del material del disco, y dependiendo de la localización serán los síntomas y los signos, que van desde mielopatía o claudicación neurogénica asociada a estenosis del canal central, hasta la radiculopatía que se asocia a la herniación lateral. La localización clásica es paramedia o posterolateral a nivel de la inserción del anillo externo con el cuerpo vertebral.

En ocasiones se detecta abombamiento simétrico del disco más allá de los márgenes del cuerpo vertebral, y herniación que es la expulsión del material nuclear a través de un defecto anular. Si la herniación de un fragmento del disco a través del anillo, va más allá del margen posterior de la cara vertebral, se llama profusión; si esta sale más y se mantiene unida por un pedículo, se denomina expulsión, si se expulsa y no mantiene contacto con el mismo, se califica como secuestro.

El periostio de los cuerpos vertebrales, los ligamentos, el anillo fibroso externo y la duramadre, tienen gran inervación a partir de ramos aferentes de los nervios espinales lo que los hace muy sensibles al dolor, bastan fracturas mínimas en el anillo fibroso externo para que se genere molestia. El contenido del núcleo pulposo por sí mismo es tóxico, generando localmente irritación y respuesta inflamatoria. El

efecto de masa, causado por la herniación de los componentes del disco, comprimen las raíces espinales al proyectarse hacia los agujeros intervertebrales o del propio canal medular comprimiendo a la medula, si es en la región cervical y torácica o a la cauda equina en la lumbosacra.

A veces, es difícil explicar al dolor que se produce con estas alteraciones de la unidad vertebral, debiéndose considerar de origen multifactorial.

El dolor discogénico se ocasiona por las alteraciones del núcleo y del anillo. El daño de las facetas articulares, de los cuerpos vertebrales, los ligamentos espinales y la musculatura paraespinal indudablemente contribuye a este síndrome doloroso. A medida que progresa la lesión anular, se incrementa el roce de las superficies óseas, particularmente durante la deambulación o la carga sobre las superficies articulares posteriores, lo que a su vez genera artropatía prematura, que se suma al ciclo vicioso de la degeneración espinal. Todos estos cambios han sido agrupados bajo el término “espondilosis” (Gr. *spondylos* = vértebra).

Las molestias también pueden generarse por compresión de las raíces nerviosas y/o de la propia duramadre. La herniación produce dolor tanto por compresión mecánica directa, como por inflamación bioquímica de los elementos nerviosos. Al agravarse la espondilosis, las alteraciones en la biomecánica espinal se van acentuando, y ocasionan la formación de osteofitos sobre las articulaciones intervertebrales y las caras vertebrales, que si bien pueden ayudar a estabilizar un poco a la columna, también pueden comprimir seriamente, a todas las estructuras neurales ocasionando síntomas radiculares a veces insoportables.

En resumen, los discos herniados aprietan por detrás, el ligamento amarillo hipertrofiado por delante, las carillas articulares hipertrofiadas posterolateralmente, y todos “invaden” al canal vertebral, comprimiendo su contenido lo que ocasiona en la columna cervical mielopatía severa y en la región lumbar claudicación. El cuadro se vuelve aún más complejo si el paciente presentaba desde el nacimiento pedículos cortos, angulación anormal de la columna o espondilolistesis.

Aún no es posible explicar claramente la génesis de toda la sintomatología, sobre todo si se considera que muchos sujetos a pesar de tener alteraciones radiológicas semejantes no presentan síntomas; de hecho parece ser que sólo lo hacen el 50% y la intensidad es variable. Tampoco sabemos con certeza que papel juega el posible compromiso arterial y venoso.

Estenosis espinal.

Después de las enfermedades respiratorias, los problemas de la columna son la patología que más frecuentemente afecta al ser humano, cuesta billones de peso al año su atención, y es una causa frecuente de ausentismo laboral.

Las estenosis espinales se pueden clasificar en dos grandes grupos. El primero de naturaleza hereditaria o de desarrollo y el segundo adquirido. Los primeros, son realmente muy raros en comparación con los segundos, e incluyen estenosis lumbar congénita, escoliosis y acondroplasia que cursa con pedículos cortos y un canal medular pequeño. Las adquiridas incluyen las causas degenerativas asociadas a problemas congénitos y las francamente degenerativas. Ya se mencionó anteriormente la fisiopatología del envejecimiento, ¿pero que es lo que produce

el dolor? Se considera que el compromiso microvascular de la cuada equina y la región cervical, es un elemento importante en el problema, y puede ser venoso con congestión o arterial con isquemia. La compresión indudablemente puede ocasionar este problema vascular, pero la respuesta inflamatoria también lo es, ya que esta libera muchos mediadores bioquímicos que seguramente estimular a los receptores al dolor.

En fin, la bipedestación es un privilegio humano, la sobrecarga prácticamente continua sobre los amortiguadores espinales y las bisagras vertebrales, suele ser el precio a pagar para poder ver al mundo con otra perspectiva. Finalmente ¿porque será que andamos en cuatro “patas” en la mañana de nuestras vidas, en dos al medio día y en tres durante el ocaso?

Espondiloartritis.

El término, que es sinónimo de *espondiloartropatía* (Gr. *spondylos* = vértebra + *arthron* articulación), agrupa a un heterogéneo conjunto de enfermedades inflamatorias que se caracterizan por oligoartritis de la columna y articulaciones periféricas, inflamación de los puntos de inserción de ligamentos y tendones a los huesos, así como en ocasiones compromiso ocular y muco cutáneo, que suele ser más común en varones que en mujeres (3:1).

Se trata de un problema atribuido a factores genéticos, con agregación familiar, afecta al 63% de los gemelos idénticos, y se relaciona sin duda con los genes del sistema mayor de inmunidad HLA. Todas las células con núcleo, tienen en su superficie expresión de HLA-A.-B y—C (clase 1), cuya función principal es la de presentar a los péptidos intra celulares de origen viral, bacteriano o tumoral, al antígeno receptor de los linfocitos T positivos a CD8, para favorecer la destrucción de la célula afectada.

En muchos enfermos con ancestros europeos que cursan con espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondilitis psoriásica, artritis psoriásica periférica, espondilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis anterior, ya sea con o sin espondiloartritis, se encuentra una forma polimórfica de HLA-A llamada HLA-B27. Entre los japoneses y los africanos que tienen menos expresión de HA-B27, es menos frecuente.

HLA-B27 cursa con muchos subtipos moleculares, y hasta la fecha no ha sido posible explicar del todo cual es su participación en la génesis de estas patologías, ni porque su predilección por diferentes áreas de la economía.

Los agentes infecciosos que se han asociado a este problema son la *Chlamidia trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campilobacter* y *Yersinia*. Todos se caracterizan por su habilidad para invadir las superficies mucosas y replicarse intra celularmente además de tener liposacáridos en su membrana exterior. Muchos de sus antígenos se pueden aislar del líquido sinovial, e incluso, en ocasiones, las propias bacterias como es el caso de la *Chlamydia*. Igualmente se identifican niveles altos de IgA en suero.

Frecuentemente inicia afectando la zona de las articulaciones sacro iliacas, pero después de extiende a todas las de la columna. Los cartílagos articulares se erosionan, el hueso de rarifica seguido de anquilosis tan severa que en ocasiones los

rayos X no identifican a los contornos articulares. Los cartílagos intervertebrales también se adelgazan, llegando a calcificarse y osificarse, proyectando sus exostosis hacia la periferia y fusionándose con las vértebras vecinas, ocasionando que literalmente, la columna vertebral parezca una vara de bambú. A medida que progresa, la columna se vuelve más rígida, se disminuye el diámetro del canal vertebral, y tarde o temprano se llegan a comprometer hasta las articulaciones costo vertebrales, con las consecuentes complicaciones pulmonares resultantes de la severísima restricción a la motilidad torácica.

Esclerosis múltiple.

Es una de las llamadas enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC, y se caracteriza porque se encuentran focos de desmielinización, inflamación, cicatrización y destrucción axonal, diseminados en diferentes áreas del SNC, entre ellas desde luego la médula espinal, además de los nervios ópticos, el tallo cerebral, cerebelo y la sustancia blanca periventricular. Clínicamente se manifiesta por síntomas vesicales, alteraciones de la vista y cambios mentales. En el LCR se encuentran bandas oligoclonales.

Esclerosis lateral amiotrófica.

Se caracteriza, por atrofia de las neuronas musculares (amiotrofia) e hiperreflexia, por pérdida de neuronas motoras bajas en los cuernos anteriores de la médula y neuronas motoras altas de los trayectos corticoespinales. En toda la médula y en los núcleos del hipogloso y trigémino, se identifica gliosis y pérdida de las raíces mielínicas anteriores. Se considera una enfermedad de etiología múltiple, en la cual la degeneración de las neuronas altas y bajas ocasiona la pérdida irremediable de la función muscular. Parece ser que esta alteración se asocia a lesiones ocasionadas por oxidación, exitotoxicidad y disfunción mitocondrial al mismo tiempo, de hecho, dada la presencia de los llamados cuerpos de Bunina y de las fibrillas ubiquitin-reactivas, se considera como una alteración de la agregación proteica.

Mielopatía asociada a SIDA

Algunos pacientes con SIDA, presentan degeneración vacuolar subaguda de la medula espinal en los trayectos ascendentes y descendentes, particularmente a nivel de la medula torácica. Los pacientes en promedio son más jóvenes que los que padecen espondilosis y en autopsias, hasta el 50% presentan los cambios histopatológicos aún siendo asintomáticos. Se caracteriza clínicamente por paraparesia espástica indolora, vejiga neurogénica y ataxia sensorial.

Mielopatía asociada a infección por virus linfotrófico de células T.

Los enfermos con virus tipo 1 linfotrófico de células T en zonas endémicas, presentan trastornos vesicales con espasticidad moderada de las extremidades superiores y alteraciones en la marcha. El diagnóstico se puede hacer identificando los anticuerpos séricos del virus.

Paraplejía espástica hereditaria.

En ella, se presenta espasticidad progresiva de las extremidades inferiores ocasionada por la degeneración axonal de las neuronas motoras y sensoriales, y puede ser no complicada manifestando únicamente los problemas motores y de vaciamiento vesical, o complicada asociada a otras neuropatías, como demencia, ataxia, retinopatía, sordera, epilepsia retraso mental y alteraciones visuales. Parece ser que es heredada de forma autosómica dominante. Hasta el momento se han descubierto 20 locus y 9 genes relacionados con el problema, cuyo origen más probable son las alteraciones en la dinámica de los microtúbulos axonales.

Fístulas arteriovenosas de la duramadre espinal.

Son comunicaciones anormales entre las ramas segmentarias de las arterias y las venas radicales que drenan al sistema venoso peridural. La fístula ocasiona congestión de las venas medulares lo que disminuye la perfusión tisular con edema y pérdida de la función medular. Se presenta paraparesia, pérdida sensorial, incontinencia y dolor, datos que pueden aparecer progresivamente o de manera abrupta.

Tumores de la médula y la columna vertebral.

La médula, al igual que el encéfalo, tiene una estructura ósea que limita su desplazamiento, y cualquier masa tumoral que crezca dentro del canal espinal causará compresión, independientemente que sean de naturaleza benigna o maligna. Como ya se mencionó con anterioridad, algunas tumoraciones por el sitio en donde se encuentran, se comportan malignamente si importan sus características histológicas; es fácil comprender porque en el canal vertebral, cualquiera que sea su origen, todas son de comportamiento indeseable.

Las características anatómicas del raquis facilitan la clasificación de estas lesiones ya que de acuerdo a su localización, las masas pueden estar por fuera de la duramadre (*extradurales*), por dentro de ella (*intradurales*) pero por fuera de la médula (*extramedular*), u originarse en el parénquima medular y ser en consecuencia *intradurales e intramedulares*.

Neoplasias extramedulares.

Los tumores extradurales, pueden desde luego provenir de las estructuras que conforman al raquis, es decir de hueso, cartílago y de tejidos blandos periespinales y del mediastino a nivel torácico, pero, al igual que en el encéfalo, la mayoría provienen de metástasis de tumores malignos sistémicos que ocasionan el *síndrome de compresión medular maligna*. (SCMM). Sin embargo, a diferencia de los cerebrales en las que los implantes crecen **en** el tejido neural, acá rara vez invaden al tejido medular ya que parecen tener preferencia por el tejido hematopoyético de los cuerpos vertebrales, a donde llegan seguramente como émbolos de células clonogénicas del tumor original, lo que es bastante más razonable que lo que ha sido la enseñanza habitual de que esto, obedece a las características anatómicas del plexo venoso espinal de Batson (1894-1979). Una vez invadido el cuerpo vertebral,

sólo es cuestión de tiempo que al efecto compresivo de la masa tumoral, se sume el ocasionado por el colapso del mismo.

Se enfatiza que casi todos los tumores malignos sistémicos, pueden dar metástasis a la columna vertebral, y que la frecuencia con que los enfermos presentan compresión medular extradural por esta patología, está en proporción directa con la frecuencia del cáncer mismo; por ello se comenta que es más frecuente en cáncer de mama, próstata o pulmón lo que es cierto, pero no por ser característica de esas neoplasias, sino porque estas son más frecuentes que los linfomas, el mieloma múltiple o el cáncer renal, los que también originan SCMM. Las metástasis vertebrales de los llamados “primarios desconocidos” igualmente causan SCMM y hasta en el 34% es la primera manifestación de la neoplasia.

En los niños la causa del SCMM es un poco diferente que en los adultos, dado que en ellos, los tumores más comunes son neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, linfomas y sarcomas de tejidos blandos y óseos, los cuales son más propensos a comprimir a la médula por masas para vertebrales que “prefieren” introducirse al espacio peridural, a través de los agujeros de conjunción, que a invadir las estructuras óseas, lo que puede confundir al radiólogo ya que la apariencia de la columna puede ser considerada como normal a los rayos X.

Es rarísimo que haya metástasis asiladas peridurales responsables del síndrome, casi siempre se demuestra algún compromiso óseo o la extensión de una masa tumoral circunvecina.

Las metástasis no llegan por igual a todas las vértebras, las más afectadas son las torácicas (60-80%) seguida de las lumbosacras (15-30%) y mucho menos las cervicales (10%). Desgraciadamente hasta cerca del 50% de los enfermos tienen compromiso en más de una zona. La torácica por cierto, es la más propensa para presentar colapso, debido a la sifosis ocasionada por la curvatura posterior, además de que al tener menor diámetro y la médula ocupar casi la totalidad de su luz, los síntomas aparecen tempranamente con tumoraciones relativamente pequeñas.

Ocasionalmente se encuentran lesiones benignas que se presentan como síndrome de compresión medular, como es el caso de hematomas, lipomas, sarcoidosis, etc., que a veces son indistinguibles clínica y radiológicamente de las malignas, aunque actualmente con los recursos diagnósticos de imagen esto es menos frecuente.

Neoplasias subdurales (intra durales) extramedulares.

Muchos de estas tienen la característica de poder ser tratadas quirúrgicamente con posibilidades de resección adecuada. Los meningiomas son los más comunes (25-46%) seguidos de neurofibromas, schwannomas, lipomas, paragangliomas o metástasis de cordomas, carcinoma pituitario, de tumor de Ewing, y otros descritos como casos excepcionales.

Los schwannomas parecen tener una marcada predilección por la columna lumbo sacra, y en menor proporción por la cervical. Los meningiomas por lo contrario se localizan más en la porción superior y media de la columna dorsal.

Al afectar más a la raíz nerviosa posterior, o a la meninge que le recubre, su primera manifestación tiende a ser dolor radicular y hasta más tarde produce síndrome de compresión medular.

Tumores intra medulares.

Es entendible que por definición también sean intra dures. La mayoría son primarios medulares y eso explica porque los más frecuentes son gliomas. Tienen a diseminarse por la propia médula, pero rara vez dan metástasis, sin embargo se han encontrado evidencias de que el LCR puede llevar células malignas hacia los ventrículos y viceversa; es rarísimo que comprometan a las meninges. Algunos son exofíticos, es decir crecen en el interior de la médula pero se proyectan hacia su exterior a través de una solución de continuidad de la piamadre, lo que complica su resección quirúrgica. Se encuentran ependimomas, hemangiomas, astrocitomas, etc., y hay algunos casos aislados de metástasis intra medulares. En ocasiones se localizan lesiones nodulares inflamatorias como pseudo tumores miofibroblásticos, o mielitis crónica como la que se llega a asociar a la enfermedad de Whipple (1878-1976).

Las lesiones frecuentemente tienen quistes intra y perilesionales, los márgenes son poco definidos y existe edema perifocal.

Dolor crónico.

“¿Que hace ella ahora?” Y en seguida me la imaginó acostada con los ojos abiertos, fijos en la oscuridad, la frente sudorosa, los labios resecaos y preocupada por no despertar a nadie con sus gemidos”

Dobraczynski. J.

El dolor (L. *poena* = dolor, Gr. *algos*) se ha definido como una experiencia sensorial y emocional, que inicialmente se asocia con daño tisular o se describe en los términos de dicho daño. De ello se desprende que la experiencia dolorosa es multimodal, que incluye experiencias físicas, sensoriales, emocionales, y cognoscitivas, así como la percepción de que puede estar o no relacionado con un daño tisular identificable.

El **dolor agudo**, se desencadena por la estimulación de los receptores sensibles al dolor, pero por sí misma no basta para producirlo ya que hay “modificadores” en el SNC, que “procesan” las señales enviadas por los receptores. La señal se transmite a través de nervios con y sin mielina, y están especializados para responder a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. La transmisión aferente es hacia la médula, llegando a esta en su mayoría a través de las raíces dorsales, aunque algunas entran por las ventrales. En la propia médula pueden ser modificados, de ahí ascienden hacia el tálamo contra lateral, y de aquí a través de rutas aferentes, hacia la corteza somatosensorial primaria y secundaria. La descripción realmente resultaría simplista, si no se entiende que en realidad se trata de un proceso sumamente complejo, que implica la participación de muchísimas células que se activan por estímulos inocuos o dolorosos, pudiendo amplificar el mensaje aferente

y activar muchas regiones del tallo cerebral, subcorticales y ambas corticales (ipsi y contra laterales). Así mismo estas rutas del dolor, se mezclan con otras regiones del cerebro que participan en las emociones, actividad autonómica, atención, localización, respuestas motoras y actividades cognitivas.

En las rutas de regreso, es decir al descender, también se cambia la percepción dolorosa. Por ejemplo, la influencia que ejerce la sustancia gris alrededor del acueducto a nivel del cerebro medio, que es una región íntimamente relacionada con el sistema opioide endógeno. Las endorfinas, encefalinas y dinorfina regulan no solo la respuesta dolorosa sino también lo hacen sobre la hemostática, inmunológica y a la agresión.

Existen otras regiones cerebrales, que también modulan la respuesta al dolor a través de la activación de neurotransmisores endógenos, como la acetilcolina, el ácido amino butírico, el péptido vaso activo intestinal, oxitocina, vasopresina, histamina prolactina y algunos más. Poco se sabe de cómo es que estos se activan, pero es indudable que también intervienen en la respuesta al estímulo doloroso.

El estímulo doloroso nocivo, ocasiona la activación somatotópica de las cortezas primarias y secundarias somatosensoriales. Adicionalmente se estimula la corteza insular contra lateral, las cortezas prefrontales y singulares así como las somatosensoriales secundarias ipsilaterales parietales. Se trata de una respuesta muy diversa pero interconectada, que va más allá del viejo esquema que consideraba que existía un solo sistema de procesamiento al estímulo doloroso. Actualmente, como ya se dijo, se debe entender como una respuesta muy compleja, emocional, cognitiva y de atención, con varias etapas de modulación.

Después de todo este mecanismo nada simple, la interpretación del impulso, produce una señal de respuesta que viaja por trayectos espinales descendentes hacia los nervios periféricos, que aunque rápida tiene cierto retardo lo que explica porque el dolor se percibe hasta poco después de la agresión.

Sin embargo esta respuesta también puede estar modulada; baste como ejemplo recordar a las víctimas de un accidente con laceraciones importantes, que parecen estar muy bien en el lugar del accidente, pero que se empiezan a quejar cuando ya están a salvo.

Todos hemos padecido **dolor agudo** y su función primordial es la protección biológica. En los problemas con pérdida de la sensibilidad, la no percepción de una agresión ocasiona lesiones graves particularmente de las extremidades o zonas de apoyo, las que llegan a ser verdaderamente catastróficas.

El dolor agudo dura poco, aunque en ocasiones cuando se prolonga el daño tisular puede tardar en desaparecer días o semanas, el tiempo que le lleva al organismo desarrollar el proceso de reparación. De hecho, se considera como una respuesta fisiológica ante una circunstancia que vaya a dañar o ha dañado, a alguna estructura somática o visceral, lo que obliga a buscar alivio.

A diferencia de este, cuando el dolor *“se inicia o es causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso”* se origina el calvario del **dolor crónico**, llamado también neuropático.

El término “disfunción” en la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (AIED) puede ser ambiguo, pero en realidad es muy

descriptivo ya que permite entender que este dolor neuropático, no es simplemente el resultante de una lesión anatómica localizable. No tiene función protectora alguna; hay pacientes con dolor terrible y alteraciones autonómicas, sin que sea posible identificar patología tisular alguna que le explique.

Se le califica como tal, cuando ha durado más de un mes; puede persistir meses, años y quizá décadas, haciendo miserable la vida de quien le padece y de los que le rodean.

El paciente define su vida alrededor del propio dolor, todas sus acciones están relacionadas con el, y el resultado final se ve influenciado por factores emocionales, sociales, económicos e incluso ambientales. Se asocia a depresión y ansiedad y con ellas se establece una relación compleja, ya que los umbrales del dolor de sujetos sin depresión, son mucho más altos que los deprimidos lo que también sucede con aquellos con alteraciones postraumáticas severas. Muchos padecen insomnio, lo que al generar hiperexcitabilidad les exacerba la respuesta dolorosa. Son sujetos literalmente “disfuncionales” tanto en su hogar como en el trabajo, tienen baja autoestima y a veces hasta creen que se lo merecen (contexto metafísico o religioso).

El dolor crónico de la **región lumbosacra**, es un problema de proporciones mayores, con impacto grave incluso sobre el producto interno bruto (PIB), y es por demás difícil explicar del todo su origen y más aún contar con un tratamiento adecuado, como lo atestiguan las recidivas después de procedimientos quirúrgicos, y literalmente, las montañas de medicamentos que tienen los pacientes en sus casas. Es posible que se origine por un problema biomecánico, que inicia con dolor agudo que se transforma en una alteración crónica de proceso somatosensorial.

La *neuralgia posherpética*, es un ejemplo clásico de cómo la agresión a un nervio periférico puede desencadenar disfunción del SNC. El dolor inicial es ocasionado por la estimulación de los receptores tradicionales cutáneos, pero en muchos enfermos se vuelve crónico seguramente por múltiples factores, entre los cuales incluso existen diferencias de individuo a individuo. La neuralgia aparece por la reactivación del virus, a lo largo de una dermatoma relacionada ya sea a un ganglio dorsal de la espina o a un ganglio central de un par craneal. Los que le padecen, saben bien que el manejo es por demás complicado y debe ser multifactorial.

Uno de cada cuatro pacientes diabéticos presenta *neuropatía diabética*; sin embargo histológicamente es imposible identificar diferencias entre los nervios de unos y otros. Es un ejemplo clásico de una lesión nerviosa que se transforma en una *disfunción* del sistema nervioso, acompañada de un alto grado de individualidad.

Los *síndromes de dolor regional complejo* (SDRC), anteriormente eran agrupados dentro de la llamada *distrofia simpática refleja*, y constituyen un problema más de tantos que aún no es posible entender. A diferencia de los ejemplos anteriores, en la mayoría de estos casos no es factible asociarles a algo, y en algunos se refiere una lesión tan banal de tejidos blandos, que realmente no es suficiente para explicar porque, todo termina en una catástrofe física permanente y altamente debilitante. Además no es conveniente considerarle únicamente como una disfunción del sistema nervioso simpático ya que no en todos se encuentran cambios distróficos.

Como se dijo, la lesión, si llega a existir, es tan simple, que incluso se ha llegado a considerar que el paciente inventa su problema. No hay explicación fisiopatológica y hay quienes piensan que más que un problema neuropático es una alteración somatiforme. Como tradicionalmente se consideraba que todo se debía al compromiso del sistema nervioso simpático, se ha recurrido a los bloqueos simpáticos para su tratamiento, lo grave es que se al poco tiempo se desarrolla dolor independiente que no responde a dicho tratamiento. Inicialmente mucho de la sintomatología podría ser ocasionada por disfunción simpática, pero el problema es el dolor neuropático crónico. Al igual que en otras modalidades, se ha llegado a especular que es un problema emocional, que de ser cierto, obligaría a pensar en que probablemente sea recomendable tratar de romper las barreras existentes entre la neurología y la neuropsiquiatría, en vez de dividir estos síndromes dolorosos entre los ocasionados emocionalmente y los relacionados a problemas físicos.

Los SDRC se han dividido en I y II.

En el I hay lesiones mínimas no necesariamente a nervios, como es el caso de fracturas, esguinces, hematomas, lesiones cutáneas, incisiones quirúrgicas y hasta accidentes vasculares cerebrales. El dolor tan severo, que no tiene proporción alguna con el supuesto daño y se distribuye distalmente en la extremidad afectada, no se localiza únicamente en la zona de inervación de un nervio, es más ni el sitio de la lesión parece ser determinante. Es evidente el compromiso de los sistemas somatosensorial, nervioso simpático, somatomotor y vascular periférico y cursa con inflamación, limitación motriz e inestabilidad vasomotora.

Los SDRC tipo II se asocian a lesiones bien identificadas de troncos nerviosos, y corresponde a la causalgia que Mitchell (1829-1914) describió hace más de 140 años. Son más raros que los I, aunque básicamente pueden tener clínicamente los mismos componentes.

Algunos individuos con lesiones bien definidas del SNC como traumatismos, esclerosis múltiple, accidentes vasculares, infecciones, neoplasias, etc., constituyen un grupo impresionante de pacientes con cuadros de dolor crónico, teniendo todos en común el antecedente del daño al SNC, pero sin que se pueda explicar porque unos lo tienen y otros, con el mismo déficit neurológico, no lo presentan. Quienes le padecen tienen todas las alteraciones descritas anteriormente, relacionadas con otros problemas de la misma naturaleza, y se llegan a presentar hasta semanas o meses después de la lesión, lo que indica una cierta reorganización del propio SNC.

El cirujano, puede ser causante de dolor neuropático. Se ha descrito el problema en el 10% de las mujeres sometidas a mastectomía y vaciamiento axilar, se presenta después de toracotomías, reparaciones de hernia inguinal, en el muñón después de una amputación, y en el cuello a consecuencia de disección radical. No es raro el llamado “dolor de la extremidad fantasma”, que se refiere después de amputaciones en pacientes quienes han cursado con mucho dolor en la extremidad afectada desde **antes** de la cirugía, lo que casi con toda certeza motivó cambios secundarios en el SNC, igualmente desde antes de la cirugía.

En pacientes oncológicos, se llega a presentar dolor neuropático por compresión de la médula o de los plexos braquiales y lumbares. Así mismo

resulta como complicación de la radiación y es un componente de los síndromes posquimioterapia. Desde luego en estos casos, la aparición tardía del dolor obliga a descartar la posibilidad de recurrencia.

En resumen todos ellos a menudo son un verdadero “*dolor . . . de cabeza*” para quien realizó la intervención.

La *neuralgia del trigémino* es un cuadro doloroso facial que se origina por el más trivial de los estímulos (el movimiento de **un** pelo, aire frío, lavarse los dientes, alteraciones emocionales, etc.), y está limitado exclusivamente a la zona de distribución del V par, al que puede afectar en su totalidad o solo en una de sus tres divisiones, siendo más frecuentes la maxilar y la mandibular, la oftálmica rara vez se ve comprometida. Se presenta más en la hemicara derecha y en el 4% de los casos es bilateral. Es dolor tan intenso, que el paciente vive literalmente con el miedo permanente de que se le presente uno de los ataques después de un periodo de remisión. Se desconoce su causa, pero se piensa que existe disfunción neuronal central y periférica como podría ser la desmielinización focal crónica, secundaria a la irritación de la raíz del nervio a su entrada, quizá por compresión vascular, lo que lleva a “disparos” más frecuentes de los aferentes primarios y a compromiso de la eficacia de los mecanismos inhibidores en el complejo trigeminal central, ante cualquier estímulo que se interpreta como nocivo. Recientemente, se ha señalado que en pacientes con este problema durante un paroxismo doloroso, las cifras séricas del péptido intestinal vaso activo (PIV), se encuentran elevadas en la vena yugular externa ipsilateral. Las fibras parasimpáticas craneales contienen PIV, lo que indica activación parasimpática durante los ataques, que dicho sea de paso, al presentarse literalmente “congelan” al paciente en un lugar, para ir elevando lentamente las manos hacia la hemi cara dolorosa, pero sin atreverse a tocarla, hace gestos y con frecuencia presenta el llamado *tic doloroso*, permanece sin moverse y algunas veces grita angustiado y temeroso.

Hasta el 10% de estos pacientes cursan con *neuralgia del glossofaríngeo*, la que se asemeja a la del trigémino en que puede remitir y reaparecer. El dolor paroxístico afecta a la garganta, la fosa amigdalina, la lengua y el oído, y puede desencadenarse por la deglución en particular de líquidos fríos, y a veces el estornudo o el bostezo, pero no se asocia a la masticación. Es importantísimo descartar la presencia de alguna lesión maligna en la orofaringe, infección amigdalina o compresión vascular.

Neuropatías por aprisionamiento y compresión.

Estas son frecuentes en las extremidades superior e inferior. Con alguna frecuencia se les confunde como lesiones más proximales en los plexos o las raíces nerviosas, e incluso con algunas del SNC.

El *síndrome del túnel del carpo*, es la neuropatía periférica más común. Se origina por la compresión del nervio mediano a su paso por esa zona, y es más frecuente en mujeres que en varones, no es raro en casos de mixedema, también se la ha asociado al uso prolongado de las computadoras. Afecta a ambas extremidades sin embargo los síntomas son más evidentes en el lado dominante. El dolor, adormecimiento y cosquilleo característicos se distribuye sobre la zona correspondiente de inervación

mediana de la mano y habitualmente despierta al paciente durante la noche, se puede identificar debilidad del abductor menor y el oponente del pulgar. Se ha considerado a la tendosinovitis flexora, como una causa, sin embargo puede ser ocasionado por alteraciones anatómicas, infecciones, enfermedades inflamatorias y trastornos metabólicos.

La *neuropatía cubital* a nivel del codo, se origina por compresión crónica o estiramiento del nervio a nivel de la canaladura cubital del codo o más distal en el túnel cubital, es una complicación frecuente de fracturas del epicondilo interno. En ambos casos, existe debilidad muscular de los músculos intrínsecos de la mano, pérdida de la fuerza de agarre, y atrofia de las eminencias tenar e hipotenar, y a diferencia del compromiso mediano, en ella prácticamente los pacientes no refieren síntomas sensoriales aunque al examen detenido si se puede demostrar. El nervio se puede palpar engrosado y doloroso a nivel de la canaladura y se refiere dolor en el codo que puede extenderse hacia el antebrazo y la muñeca. La mano adopta una posición de “bendición” por la “garra” resultante de la hiperextensión de la articulación metacarpofalángica y flexión de las interfalángicas del cuarto y quinto dedos. Se afectan también los músculos interóseos y el abductor del pulgar. En sujetos que desarrollan actividades en la cual se aplica fuerza sobre el lado cubital de la muñeca, como por ejemplo ciclistas profesionales, existe el riesgo de lesión neural a ese nivel, a lo que se suma la posibilidad de daño por fracturas, por un arco fibroso músculo tendinoso, por trombosis de la arteria cubital o por la presión ejercida por lesiones de masa como un ganglión quístico dentro del canal de Guyon (1831-1920). De la neuropatía cubital a este nivel se conocen 4 subtipos clínicos, dos meramente motores (75%) y dos con pérdida sensorial predominantemente, aunque en uno se asocia a debilidad de los músculos palmar profundo y los de la eminencia hipotenar.

Se reconocen otras neuropatías por compresión y encarcelamiento, como la del radial a nivel del canal espiral conocido como la *parálisis del sábado por la noche*, la del supraescapular y la del perineal, que afecta a los nervios del mismo nombre. Otra más es la llamada enfermedad de Bernhardt (1844-1915)-Roth (1848-1916) o *meralgia parestésica*, en la cual de encarcela el nervio sensorial femoral cutáneo externo.

En todas estas, al igual que en las dos primeras, la alteración puede ser sensorial, motora, o mixta, quizá con predominio de alguno de los dos. Vale la pena recordar que en algunos casos es literalmente imposible explicar la causa.

REFERENCIAS

1. Agha A, Rogers B, Sherlock M et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4929-4936.
2. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):5987-5992.
3. Aiken AH, Glastonbury C. Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(2):363-36x.
4. Ambo M, Kumakiri M, Chohnho Y. Epidermoid cyst with perforation of the skull. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):934-936.
5. Arciniegas DB, McAllister TW. Neurobehavioral management of traumatic brain injury in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24(4):737-65, viii.
6. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, McQueen K, Frantz CN. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990; 65(1):98-106.
7. Armstrong GT, Phillips PC, Rorke-Adams LB, Judkins AR, Localio AR, Fisher MJ. Gliomatosis cerebri: 20 years of experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 2006; 107(7):1597-1606.
8. Asthagiri AR, Helm GA, Sheehan JP. Current concepts in management of meningiomas and schwannomas. *Neurol Clin* 2007; 25(4):1209-30, xi.
9. Auguste KI, Gupta N. Pediatric intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17(1):51-61.
10. Avner ED, Sweeney WE, Jr. Renal cystic disease: new insights for the clinician. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(5):889-909, ix.
11. Baran R, Richert B. Common nail tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):297-311.
12. Baryshnik DB, Farb RI. Changes in the appearance of venous sinuses after treatment of disordered intracranial pressure. *Neurology* 2004; 62(8):1445-1446.
13. Baysefer A, Akay KM, Izci Y, Kayali H, Timurkaynak E. The clinical and surgical aspects of spinal tumors in children. *Pediatr Neurol* 2004; 31(4):261-266.
14. Beekman R, Wokke JH, Schoemaker MC, Lee ML, Visser LH. Ulnar neuropathy at the elbow: follow-up and prognostic factors determining outcome. *Neurology* 2004; 63(9):1675-1680.
15. Benvenga S, Vigo T, Ruggeri RM et al. Severe head trauma in patients with unexplained central hypothyroidism. *Am J Med* 2004; 116(11):767-771.
16. Berger F, Gay E, Pelletier L, Tropel P, Wion D. Development of gliomas: potential role of asymmetrical cell division of neural stem cells. *Lancet Oncol* 2004; 5(8):511-514.

17. Bernards CM. Sophistry in medicine: lessons from the epidural space. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30(1):56-66.
18. Berroir S, Loisel B, Ducros A et al. Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 2004; 63(10):1950-1951.
19. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(6):1307-1317.
20. Brandsma D, Taphoorn MJ, de JW et al. Interleukin-8 CSF levels predict survival in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 2006; 66(2):243-246.
21. Brenner AV, Linet MS, Shapiro WR et al. Season of birth and risk of brain tumors in adults. *Neurology* 2004; 63(2):276-281.
22. Calisaneller T, Ozdemir O, Altinors N. Posttraumatic acute bilateral abducens nerve palsy in a child. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(7):726-728.
23. Carelli S, Lesma E, Paratore S et al. Survivin expression in tuberous sclerosis complex cells. *Mol Med* 2007; 13(3-4):166-177.
24. Chad DA. Lumbar spinal stenosis. *Neurol Clin* 2007; 25(2):407-418.
25. Chamberlain MC. Gliomatosis cerebri: better definition, better treatment. *Neurology* 2004; 63(2):204-205.
26. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician* 2008; 77(10):1423-1430.
27. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60(1):10-16.
28. Cherington M. Neurologic manifestations of lightning strikes. *Neurology* 2003; 60(2):182-185.
29. Cherington M, McDonough G, Olson S, Russon R, Yarnell PR. Lichtenberg figures and lightning: case reports and review of the literature. *Cutis* 2007; 80(2):141-143.
30. Chesnut RM. Care of central nervous system injuries. *Surg Clin North Am* 2007; 87(1):119-56, vii.
31. Chi JH, Cachola K, Parsa AT. Genetics and molecular biology of intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17(1):1-5.
32. Chibbaro S, Selem M, Tacconi L. Cervicothoracolumbar pneumorachis. Case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2005; 64(1):80-82.
33. Clemen R, Backous DD. Intracranial pressure concerns in lateral skull base surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(3):455-62, viii.
34. Corbo J, Tripathi P. Delayed presentation of diffuse axonal injury: a case report. *Ann Emerg Med* 2004; 44(1):57-60.
35. Corrigan JD, Wolfe M, Mysiw WJ, Jackson RD, Bogner JA. Early identification of mild traumatic brain injury in female victims of domestic violence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5 Suppl):S71-S76.
36. Cullen DJ, Bogdanov E, Htut N. Spinal epidural hematoma occurrence in the absence of known risk factors: a case series. *J Clin Anesth* 2004; 16(5):376-381.

37. Cutrer FM, Boes CJ. Cough, exertional, and sex headaches. *Neurol Clin* 2004; 22(1):133-149.
38. Cywinski JB, Parker BM, Lozada LJ. Spontaneous spinal epidural hematoma in a pregnant patient. *J Clin Anesth* 2004; 16(5):371-375.
39. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(6):731-735.
40. d'Avella D, Servadei F, Scerrati M et al. Traumatic intracerebellar hemorrhage: clinicoradiological analysis of 81 patients. *Neurosurgery* 2002; 50(1):16-25.
41. Dai AI, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of infancy: clinical and radiologic findings. *Pediatr Neurol* 2003; 29(5):430-434.
42. Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6):1623-1628.
43. de Mesa RL, Sierrasesumaga L, de Cerain AL, Calasanz MJ, Patino-Garcia A. Pediatric meningosarcoma: clinical evolution and genetic instability. *Pediatr Neurol* 2005; 32(5):352-354.
44. De GB, Vandenborne K, Van AP et al. Hypothalamic control of the thyroidal axis in the chicken: over the boundaries of the classical hormonal axes. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29(1):104-110.
45. De VO, Haegelen C, Carsin-Nicol B et al. MR imaging features of spinal schwannomas and meningiomas. *J Neuroradiol* 2005; 32(1):42-49.
46. Dean H, Watson K, Sellers EA. Neural tube defects. *CMAJ* 2005; 172(2):158-159.
47. Deitch EA, Dayal SD. Intensive care unit management of the trauma patient. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2294-2301.
48. Demetriades D, Kuncir E, Murray J, Velmahos GC, Rhee P, Chan L. Mortality prediction of head Abbreviated Injury Score and Glasgow Coma Scale: analysis of 7,764 head injuries. *J Am Coll Surg* 2004; 199(2):216-222.
49. Deshmukh VR, Smith KA, Rekate HL, Coons S, Spetzler RF. Diagnosis and management of pineocytomas. *Neurosurgery* 2004; 55(2):349-355.
50. Diaconu G, Grigore I, Burlea M, Chirakis N, Lupu VV. [Neurocutaneous syndromes and epilepsy. Report of 23 cases and review of the literature]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004; 108(3):575-579.
51. Dias MS. Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):271-303.
52. Drappatz J, Schiff D, Kesari S, Norden AD, Wen PY. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin* 2007; 25(4):1035-71, ix.
53. Duong DK, Leo MM, Mitchell EL. Neuro-ophthalmology. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(1):137-80, vii.
54. Dupuis O, Silveira R, Dupont C et al. Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1):165-170.
55. Ecker RD, Pollock BE. Recurrent subependymoma treated with radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82(1):58-60.

56. Erdogan G, Ozel E, Pestereli HE, Salar Z, Tirak B, Karaveli S. Ovarian ependymoma. *APMIS* 2005; 113(4):301-303.
57. Evans RW. The postconcussion syndrome and whiplash injuries: a question-and-answer review for primary care physicians. *Prim Care* 2004; 31(1):1-17.
58. Factora R, Luciano M. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med* 2006; 22(3):645-657.
59. Faillace WJ. Management of childhood neurotrauma. *Surg Clin North Am* 2002; 82(2):349-63, vii.
60. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 2007; 25(4):925-46, viii.
61. Fichera M, Lo GM, Falco M et al. Evidence of kinesin heavy chain (KIF5A) involvement in pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2004; 63(6):1108-1110.
62. Fink WA, Jr. The pathophysiology of acute pain. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(2):277-284.
63. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007; 25(4):867-90, vii.
64. Friedman DI. Pseudotumor cerebri. *Neurol Clin* 2004; 22(1):99-131, vi.
65. Fry RA, Robertson NN. Mean arterial pressure and intracranial pressure. *Anesthesiology* 2003; 99(4):1028.
66. Gallucci M, Limbucci N, Paonessa A, Splendiani A. Degenerative disease of the spine. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17(1):87-103.
67. Garton HJ, Piatt JH, Jr. Hydrocephalus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):305-325.
68. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5(4):209-218.
69. Gladstone JP, Nelson K, Patel N, Dodick DW. Spontaneous CSF leak treated with percutaneous CT-guided fibrin glue. *Neurology* 2005; 64(10):1818-1819.
70. Goldsmith HS. Spinal cord injuries. *J Am Coll Surg* 2006; 203(5):782-783.
71. Goodden JR, Tranter R, Hardwidge C. Setting the standard—UK neurosurgical acoustic neuroma practice. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88(5):486-489.
72. Groninger A, Schaper J, Messing-Juenger M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Subdural hematoma as clinical presentation of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neurol* 2005; 32(2):140-142.
73. Hainline B. Chronic pain: physiological, diagnostic, and management considerations. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28(3):713-35, 731.
74. Han CY, Backous DD. Basic principles of cerebrospinal fluid metabolism and intracranial pressure homeostasis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(4):569-576.
75. Harris C, DiRusso S, Sullivan T, Benzil DL. Mortality risk after head injury increases at 30 years. *J Am Coll Surg* 2003; 197(5):711-716.

76. Harsha WJ, Backous DD. Counseling patients on surgical options for treating acoustic neuroma. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(4):643-652.
77. Hasselblatt M, Kurlemann G, Rickert CH et al. Familial occurrence of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurology* 2004; 62(6):1020-1021.
78. Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(3):655-78, viii.
79. Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003; 29(10):1637-1644.
80. Hentschel SJ, McCutcheon IE, Ginsberg L, Weinberg JS. Exophytic ependymomas of the spinal cord. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(9):1047-1050.
81. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68(5):326-337.
82. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004; 3(7):397-407.
83. Hsia SH, Wu CT, Wang HS, Yan DC, Chen SC. The use of bispectral index to monitor unconscious children. *Pediatr Neurol* 2004; 31(1):20-23.
84. Hsueh CW, Ho CS, Chiu NC, Shen EY. Neurocutaneous melanosis with hydrocephalus: report of one case. *Acta Neurol Taiwan* 2004; 13(1):29-33.
85. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA, Robanus-Maandag EC, Baas F, Wesseling P. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007; 80(4):805-810.
86. Humphreys P, Muzumdar DP, Sly LE, Michaud J. Focal cerebral mantle disruption in fetal hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 2007; 36(4):236-243.
87. Idowu OE, Idowu MA. Environmental causes of childhood brain tumours. *Afr Health Sci* 2008; 8(1):1-4.
88. Jellema K, Tijssen CC, van Rooij WJ et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: long-term follow-up of 44 treated patients. *Neurology* 2004; 62(10):1839-1841.
89. Jennett B, Teasdale G, Galbraith S et al. Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40(3):291-298.
90. Jennett B, Teasdale G, Galbraith S et al. Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40(3):291-298.
91. Jennett B, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1977; 1(8017):878-881.
92. Jeon YK, Jung HW, Park SH. Infratentorial giant cell ependymoma: a rare variant of ependymoma. *Pathol Res Pract* 2004; 200(10):717-725.
93. Jonas KT, Lee SK, Agid R, Shroff M, Ter Brugge KG. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 17(2):239-244.
94. Jost WH, Schonrock LM, Cherington M. Autonomic nervous system dysfunction in lightning and electrical injuries. *NeuroRehabilitation* 2005; 20(1):19-23.

95. Kalmar AF, van AJ, Caemaert J, Mortier EP, Struys MM. Value of Cushing reflex as warning sign for brain ischaemia during neuroendoscopy. *Br J Anaesth* 2005; 94(6):791-799.
96. Kanev PM. Congenital malformations of the skull and meninges. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):9-26, v.
97. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1):17-38, v.
98. Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):389-419.
99. Kelkar AS, Karande S, Chaudhary V, Kulkarni MV. Traumatic posterior cerebral artery occlusion in a 14-month-old child. *Pediatr Neurol* 2002; 27(2):147-149.
100. Kelley GR, Johnson PL. Sinking brain syndrome: craniotomy can precipitate brainstem herniation in CSF hypovolemia. *Neurology* 2004; 62(1):157.
101. Kesler A, Hadayer A, Goldhammer Y, Almog Y, Korczyn AD. Idiopathic intracranial hypertension: risk of recurrences. *Neurology* 2004; 63(9):1737-1739.
102. Kim NR, Chung DH, Lee SK, Ha SY. Intramedullary clear cell ependymoma in the thoracic spinal cord: a case with its crush smear and ultrastructural findings. *J Korean Med Sci* 2007; 22 Suppl:S149-S153.
103. Kim SL, Lim RD. Spinal stenosis. *Dis Mon* 2005; 51(1):6-17.
104. King WJ, MacKay M, Sirnack A. Shaken baby syndrome in Canada: clinical characteristics and outcomes of hospital cases. *CMAJ* 2003; 168(2):155-159.
105. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10):3861-3868.
106. Kobayashi S, Kanda K, Yokochi K, Ohki S. A case of spinal cord injury that occurred in utero. *Pediatr Neurol* 2006; 35(5):367-369.
107. Kremer P, Zoubaa S, Schramm P. Intramedullary subependymoma of the lower spinal cord. *Br J Neurosurg* 2004; 18(5):548-551.
108. Lacroix J, Toledano B. When the brain is injured, the body suffers. *Crit Care Med* 2005; 33(3):697-698.
109. Laskey AL, Holsti M, Runyan DK, Socolar RR. Occult head trauma in young suspected victims of physical abuse. *J Pediatr* 2004; 144(6):719-722.
110. Laura M, Leong W, Murray NM et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. *Neurology* 2005; 64(5):914-916.
111. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62(10):1783-1787.
112. Lee LC, Sennett M, Erickson JM. Prevention and management of post-lumbar puncture headache in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007; 24(4):200-207.

113. LeFeuvre D, Taylor A, Peter JC. Compound depressed skull fractures involving a venous sinus. *Surg Neurol* 2004; 62(2):121-125.
114. Lenfeldt N, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J, Eklund A. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology* 2007; 68(2):155-158.
115. Lerch MM, Zenker M, Turi S, Mayerle J. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):219-41, vii.
116. Levin LA. Neuro-ophthalmologic diagnosis and therapy of central nervous system trauma. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17(3):455-64, vii.
117. Limb CJ, Long DM, Niparko JK. Acoustic neuromas after failed radiation therapy: challenges of surgical salvage. *Laryngoscope* 2005; 115(1):93-98.
118. Loder RT, Feinberg JR. Emergency department visits secondary to amusement ride injuries in children. *J Pediatr Orthop* 2008; 28(4):423-426.
119. Lore F, Polito E, Cerase A et al. Carotid cavernous fistula in a patient with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3487-3490.
120. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1):77-105, vi.
121. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004; 5(2):107-118.
122. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2005; 64(11):1838-1845.
123. Maher CO, Raffel C. Neurosurgical treatment of brain tumors in children. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):327-357.
124. Maier B, Lefering R, Lehnert M et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007; 28(6):668-674.
125. Mason AC, Zabel DD, Manders EK. Occult craniocerebral injuries from dog bites in young children. *Ann Plast Surg* 2000; 45(5):531-534.
126. Matsuoka Y, Nishi D, Nakajima S, Kim Y, Homma M, Otomo Y. Incidence and prediction of psychiatric morbidity after a motor vehicle accident in Japan: the Tachikawa Cohort of Motor Vehicle Accident Study. *Crit Care Med* 2008; 36(1):74-80.
127. Matushansky I, Maki RG. Mechanisms of sarcomagenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):427-49, v.
128. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004; 32(12):2508-2515.
129. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4(9):543-555.
130. McCrone J. The living matrix. *Lancet Neurol* 2004; 3(10):632.
131. McCrory P, Zazryn T, Cameron P. The evidence for chronic traumatic encephalopathy in boxing. *Sports Med* 2007; 37(6):467-476.

132. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J* 2008; 77(3):160-163.
133. McSwain NE, Jr. Prehospital care from Napoleon to Mars: the surgeon's role. *J Am Coll Surg* 2005; 200(4):487-504.
134. Messahel B, Hing S, Nash R, Jeffrey I, Pritchard-Jones K. Clinical features of molecular pathology of solid tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2005; 6(6):421-430.
135. Milch RA. Neuropathic pain: implications for the surgeon. *Surg Clin North Am* 2005; 85(2):225-236.
136. Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17(3):223-229.
137. Mokri B. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia—evolution of a concept. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(11):1113-1123.
138. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001; 56(12):1746-1748.
139. Mokri B. Low cerebrospinal fluid pressure syndromes. *Neurol Clin* 2004; 22(1):55-74, vi.
140. Moon RE. Bubbles in the brain: what to do for arterial gas embolism? *Crit Care Med* 2005; 33(4):909-910.
141. Morest DK, Silver J. Precursors of neurons, neuroglia, and ependymal cells in the CNS: what are they? Where are they from? How do they get where they are going? *Glia* 2003; 43(1):6-18.
142. Mori K, Noguchi M, Matsuo M, Nomata K, Nakamura T, Kanetake H. Natural course of voiding function in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 2004; 217(1):3-6.
143. Moriarity J, Collie A, Olson D et al. A prospective controlled study of cognitive function during an amateur boxing tournament. *Neurology* 2004; 62(9):1497-1502.
144. Muthusubramanian V, Pande A, Vasudevan MC, Ramamurthi R. Concomitant cervical and lumbar intradural intramedullary lipoma. *Surg Neurol* 2008; 69(3):314-317.
145. ndres-Barquin PJ. Santiago Ramon y Cajal and the Spanish school of neurology. *Lancet Neurol* 2002; 1(7):445-452.
146. Neff BA, Welling DB. Current concepts in the evaluation and treatment of neurofibromatosis type II. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(4):671-84, ix.
147. Nguyen TD, Abrey LE. Brain metastases: old problem, new strategies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(2):369-388.
148. Nielsen EW, Alstadhaug KB, Hugaas KA, Salvesen R. [A 71-year-old man with Cushing reflex]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124(7):943-945.
149. Noetzel MJ. Perinatal trauma and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33(2):355-366.

150. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144(4):505-511.
151. O'Brien RF, Kifuji K, Summergrad P. Medical conditions with psychiatric manifestations. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(1):49-77.
152. O'Keefe GM, Zane RD. Lightning injuries. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(2):369-403.
153. Okonkwo DO, Stone JR. Basic science of closed head injuries and spinal cord injuries. *Clin Sports Med* 2003; 22(3):467-481.
154. Oskouian RJ, Jr., Sansur CA, Shaffrey CI. Congenital abnormalities of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurg Clin N Am* 2007; 18(3):479-498.
155. Packer RJ, MacDonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(1):121-45, xi.
156. Peraud A, Herms J, Schlegel J, Muller P, Kretschmar H, Tonn JC. Recurrent spinal cord astrocytoma with intraventricular seeding. *Childs Nerv Syst* 2004; 20(2):114-118.
157. Perez Lopez-Fraile MI, Burriel-Rosello PA, Marin-Cardenas MA, Pascual-Piazuelo M, faro-Tomas J. [Coexistence of syringomyelia and extramedullary intradural meningioma]. *Rev Neurol* 2004; 39(2):142-145.
158. Phillips LE, Frankenfeld CL, Drangsholt M, Koepsell TD, van BG, Longstreth WT, Jr. Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational settings. *Neurology* 2005; 64(2):350-352.
159. Pillar G, Averbooch E, Katz N, Peled N, Kaufman Y, Shahar E. Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr Neurol* 2003; 29(2):131-135.
160. Popovic V, Aimaretti G, Casanueva FF, Ghigo E. Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Front Horm Res* 2005; 33:33-44.
161. Postolache TT, Hung TM, Rosenthal RN, Soriano JJ, Montes F, Stiller JW. Sports chronobiology consultation: from the lab to the arena. *Clin Sports Med* 2005; 24(2):415-56, xiv.
162. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6(1):15-24.
163. Putukian M, Echemendia RJ. Psychological aspects of serious head injury in the competitive athlete. *Clin Sports Med* 2003; 22(3):617-30, xi.
164. Rades D, Schild SE, Fehlaue F. Prognostic value of the MIB-1 labeling index for central neurocytomas. *Neurology* 2004; 62(6):987-989.
165. Rafique MZ. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma). *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(1):48-49.
166. ragon-Ching JB, Zujewski JA. CNS metastasis: an old problem in a new guise. *Clin Cancer Res* 2007; 13(6):1644-1647.
167. Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2008; 26(2):521-41, x.
168. Rangel-Castillo L, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin* 2006; 22(4):713-732.

169. Rastelli F, Benedetti G, Di TL, Mazzoli M, Calbucci F, Crino L. Intramedullary spinal metastasis from ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6(2):123-125.
170. Reis F, Faria AV, Zanardi VA, Menezes JR, Cendes F, Queiroz LS. Neuroimaging in pineal tumors. *J Neuroimaging* 2006; 16(1):52-58.
171. Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(6):1167-1184.
172. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005; 118(6):592-603.
173. Ridgway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):359-387.
174. Roca B, Gonzalez-Darder JM, Lucas A, Borrás JM, Pseudo JV. Spinal cord compression from intradural extramedullary tuberculoma. *Am J Med* 2004; 117(8):620-621.
175. Roh JS, Teng AL, Yoo JU, Davis J, Furey C, Bohlman HH. Degenerative disorders of the lumbar and cervical spine. *Orthop Clin North Am* 2005; 36(3):255-262.
176. Rose VM. Neurocutaneous syndromes. *Mo Med* 2004; 101(2):112-116.
177. Ross IB. The role of Claude Bernard and others in the discovery of Horner's syndrome. *J Am Coll Surg* 2004; 199(6):976-980.
178. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 64(3):553-555.
179. Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin* 2004; 22(1):185-206.
180. Ryu CH, Kim SW, Lee KH et al. The merlin tumor suppressor interacts with Ral guanine nucleotide dissociation stimulator and inhibits its activity. *Oncogene* 2005; 24(34):5355-5364.
181. Sakariassen PO, Immervoll H, Chekenya M. Cancer stem cells as mediators of treatment resistance in brain tumors: status and controversies. *Neoplasia* 2007; 9(11):882-892.
182. Sanai N, Verez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 2005; 353(8):811-822.
183. Sansur CA, Pouratian N, Dumont AS, Schiff D, Shaffrey CI, Shaffrey ME. Part II: spinal-cord neoplasms—primary tumours of the bony spine and adjacent soft tissues. *Lancet Oncol* 2007; 8(2):137-147.
184. Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma. *Neurol Clin* 2007; 25(4):1111-39, x.
185. Schlosser RJ, Bolger WE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(3):523-38, ix.
186. Schroter A, Brinkhoff J, Gunthner-Lengsfeld T et al. Whipple's disease presenting as an isolated lesion of the cervical spinal cord. *Eur J Neurol* 2005; 12(4):276-279.
187. Seiberling KA, Conley DB. Aging and olfactory and taste function. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(6):1209-28, vii.
188. Shapiro BE, Preston DC. Entrapment and compressive neuropathies. *Med Clin North Am* 2009; 93(2):285-315, vii.

189. Sheu M, Fauteux G, Chang H, Taylor W, Stopa E, Robinson-Bostom L. Sinus pericranii: dermatologic considerations and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6):934-941.
190. Simpson BA. Spinal-cord stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3(3):142.
191. Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18(1):199-207, x.
192. Song DE, Choi G, Jun SY, Ro JY. Primitive neuroectodermal tumor of the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(5):571-573.
193. speyroux-Ewers M, Catalaa I, Collin L, Cognard C, Loubes-Lacroix F, Manelfe C. Inflammatory myofibroblastic tumour of the spinal cord: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; 45(11):812-817.
194. Stark AM, Fritsch MJ, Claviez A, Dorner L, Mehdorn HM. Management of tectal glioma in childhood. *Pediatr Neurol* 2005; 33(1):33-38.
195. Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC. The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(8):649-664.
196. Su DH, Chang YC, Chang CC. Post-traumatic anterior and posterior pituitary dysfunction. *J Formos Med Assoc* 2005; 104(7):463-467.
197. Swain JE, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8):947-968.
198. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004; 3(3):159-168.
199. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872):81-84.
200. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 2004; 30(5):303-310.
201. Traul DE, Shaffrey ME, Schiff D. Part I: spinal-cord neoplasms-intradural neoplasms. *Lancet Oncol* 2007; 8(1):35-45.
202. Truong MT. Current role of radiation therapy in the management of malignant brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2):431-453.
203. Tulipan N. Intrauterine myelomeningocele repair. *Clin Perinatol* 2003; 30(3):521-530.
204. Tysome J, Gnanalingham KK, Chopra I, Mendoza N. Intradural metastatic spinal cord compression from ACTH-secreting pituitary carcinoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(11):1251-1254.
205. Uhing MR. Management of birth injuries. *Clin Perinatol* 2005; 32(1):19-38, v.
206. Unterharnscheidt F. A neurologist's reflections on boxing. V. Conclude remarks. *Rev Neurol* 1995; 23(123):1027-1032.
207. Val Filho JA, Avelar LG. Gliomatosis cerebri with favorable outcome in a child: a case report. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(5):463-466.
208. van AJ, Struys M, Verplancke T, de BL, Caemaert J, Mortier E. Cardiovascular changes during endoscopic third ventriculostomy. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46(4):198-201.

209. Varon J. Diagnosis and management of labile blood pressure during acute cerebrovascular accidents and other hypertensive crises. *Am J Emerg Med* 2007; 25(8):949-959.
210. Verrees M, Selman WR. Normal pressure hydrocephalus: what it is and how it is treated. *Am Fam Physician* 2004; 70(6):1085-1086.
211. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68(2):265-272.
212. Vincent JL, Berre J. Primer on medical management of severe brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1392-1399.
213. Wagner AK, Fabio A, Puccio AM et al. Gender associations with cerebrospinal fluid glutamate and lactate/pyruvate levels after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33(2):407-413.
214. Walsh JC, O'Brien DF, Kumar R, Rawluk D. Paraganglioma of the cauda equina: a case report and literature review. *Surgeon* 2005; 3(2):113-116.
215. Wang YT, Kent RD, Duffy JR, Thomas JE. Dysarthria associated with traumatic brain injury: speaking rate and emphatic stress. *J Commun Disord* 2005; 38(3):231-260.
216. Weidauer S, Ziemann U, Thomalske C, Gaa J, Lanfermann H, Zanella FE. Vasogenic edema in Bickerstaff's brainstem encephalitis: a serial MRI study. *Neurology* 2003; 61(6):836-838.
217. Wicklund MP. Amyotrophic lateral sclerosis: possible role of environmental influences. *Neurol Clin* 2005; 23(2):461-484.
218. Wu CL, Rowlingson AJ, Cohen SR et al. Gender and post-dural puncture headache. *Anesthesiology* 2006; 105(3):613-618.
219. Zehtabchi S, Soghoian S, Liu Y et al. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation* 2008; 76(1):52-56.
220. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33(3):654-660.

CAPÍTULO 8

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

El corazón

“El corazón tiene razones que la razón no conoce”

Pascal, B. (1623-1662)

Las enfermedades del corazón incluyen deformidades congénitas, lesiones valvulares, alteraciones del pericardio, padecimientos de los vasos coronarios y lesiones del miocardio. Estos problemas en conjunto, son la principal causa de muerte en muchos países, muy por encima de la ocasionada por lesiones malignas, y el costo de su manejo es realmente exorbitante. La aún sorprendente posibilidad de sustituirle por medio de un trasplante, ha abierto no sólo nuevas esperanzas de vida sino un fértil campo de investigación y tratamiento.

Desarrollo embrionario.

El desarrollo del corazón en los vertebrados, es en realidad un conjunto de eventos moleculares y morfogénicos bien organizados, que implican la migración de células *precardiacas* para originar un par de medias lunas a nivel de la placa cardíaca, las cuales se unen para formar el tubo cardíaco primitivo de donde se generará el corazón definitivo. A ello sigue un proceso complejo que llevará a la alineación de lo que serán las cámaras cardíacas, seguido de la aparición de los septos que las delimitan. Obviamente, se suma la aparición del sistema de conducción y de su vasculatura. En los humanos, el desarrollo del corazón inicia a los 15 o 16 días de la gestación, con la migración de las células cardíacas precursoras, y culmina con la aparición de las placas cardiogénicas, las que se fusionan y originan un tubo cardíaco común, que tiene un polo arterial y uno venoso. Dese antes que se inicien los acodamientos (curvado) del tubo cardíaco y durante todo el proceso, las células se van especializando a lo largo de eje antero-posterior, de donde en ese orden se formarán las cámaras cardíacas primitivas; esas células incluyen a las del seno venoso, los anillos seno atriales, las aurículas primitivas, el anillo atrio ventricular que rodea al canal del mismo nombre, los ventrículos primitivos izquierdo y derecho, el trayecto de salida que termina en anillo ventrículo arterial, y el saco aórtico. Las zonas de transición dan origen a los tabiques, las válvulas, el

sistema de conducción y el esqueleto cardiaco fibroso. Del anillo atrio ventricular que rodea al canal del mismo nombre, se originan los cojinetes endocárdicos.

A los 23 días de edad gestacional, empieza un mecanismo de curvado, que hace que se junten todas las zonas de transición cerca de la curvatura interna. Obviamente, el proceso de transformación de una estructura tubular, a un corazón funcional con cuatro cámaras, implica un delicadísimo balance entre crecimiento celular, diferenciación y apoptosis. Para que esto suceda, se requiere de rutas de señalamiento y mecanismos genéticos, que controlen a todos estos procesos celulares y con ello se asegure el crecimiento adecuado del corazón.

Desde su aparición, lo que será el corazón definitivo tiene dos tipos de células troncales o primitivas, las del endocardio y las del miocardio, las cuales se originan del mesodermo precardiaco. Estas tienen la capacidad de crecer y seguir dividiéndose, para que poco tiempo después, ya se cuente con un miocardio que está trabajando y un endocardio. Concomitantemente, las “otras”, que también forman al corazón, incluyendo los fibroblastos cardiacos, algunas de músculo liso y las endoteliales, que dan origen a la vasculatura coronaria, se originan de un órgano casi fugaz que se localiza en la pared torácica dorsal, conocido como pro-epericardio (PE), las que invaden a las al corazón recién formado, para formar al epicardio, la mencionada vasculatura cardiaca y a los fibroblastos cardiacos, que acabarán siendo el tipo celular predominante. Como un dato por demás interesante, desde el momento del nacimiento hasta la edad adulta, se siguen encontrando células madre cardiacas dentro del corazón.

Al mismo tiempo, justo después de que inicia el acodamiento del tubo cardiaco primitivo, se empiezan a formar los cojinetes cardiacos, que son los precursores de las válvulas y la porción membranosa de los septos en el adulto. Los cojinetes del trayecto de salida, tienen células mesenquimatosas que se derivan del endocardio, que han seguido lo que se conoce como transformación endotelial-mesenquimatoso, también denominada transdiferencialización epitelial-mesenquimatoso. Cada segmento del tubo cardiaco primitivo tiene una capa interna de endotelio y una externa de miocardio. Las que cubren el canal auriculo ventricular y los segmentos como troncales, son distintas funcionalmente, ya que están diseñadas para diferenciarse en células mesenquimatosas, para migrar hacia la matriz extracelular o *gelatina cardiaca*. Precisamente, la expansión local de esta gelatina y de las células mesenquimatosas, forman al tejido de estos cojinetes.

La cresta neural, se divide en la región craneal y del tronco. Una subdivisión de la craneal, conocida como la región de la cresta cardio-neural, forma al septo aorto-pulmonar así como al músculo liso de la túnica media de los grandes vasos de la cabeza y el cuello. Las que se originan de la cresta cardiaca, participan en el desarrollo del corazón, ya que intervienen en la partición del trayecto de vaciamiento, generando el tronco de la pulmonar y a la aorta.

Deformidades congénitas del corazón.

A lo largo de las últimas 5 décadas, las tasas de mortalidad infantil se han abatido de una forma considerable, sin embargo la mayoría de las ocasionadas por malformaciones congénitas siguen siendo las mismas (21%), quizá con la

excepción de los defectos de tubo neural cuya frecuencia parece haber disminuido por la administración prenatal de ácido fólico.

El 40% de los defectos congénitos son de origen cardiovascular, es decir algo así como de 4 a 9 por cada 1000 nacidos vivos, por arriba del síndrome de Down (1828-1896) y los defectos neurales.

El manejo médico e intervencionista, ha logrado que la mortalidad por esta causa disminuya del 80% al 20%, lo que obliga a efectuar diagnósticos oportunos. Sin embargo, al mismo tiempo a condicionado que hoy en día empiecen a ser objeto de atención médica, muchos sujetos entre la tercera y cuarta década de la vida que fueron intervenidos quirúrgicamente en su infancia para corregir alguno de estos problemas, y que presentan complicaciones tardías de los mismos.

También se ha convertido en prioritario el poder entender la etiología y la patogénesis de estos problemas los cuales a menudo están asociados a otras anomalías extracardiacas, particularmente cerebrales, pulmonares, renales y de las extremidades, así como alteraciones del sistema inmunológico, lo que nos obliga a preguntarnos *¿y por qué se relacionan?*

Realmente la pregunta puede ser simple y natural, sin embargo la respuesta, aunque también natural, es compleja y de inicio íntimamente ligada con la historia de la evolución de las especies, la cual globalmente quizá se inició hace unos **3.8 billones** de años, y que en el presente, se complementa con la evolución rápida e individual del producto resultante de la unión del óvulo y el espermatozoide humanos.

El corazón y la circulación tienen dos historias, una al aparecer los anfibios sobre la faz de la tierra tan sólo hace unos **330 millones** de años, que significó la necesaria adaptación para respirar en el aire, y otra que se empieza al inicio de la formación del tubo cardiaco fetal.

En el terreno de la evolución, la morfogénesis se coordina espacialmente, se encuentra sincronizada con gran precisión en el tiempo, y finamente jerarquizada en el desarrollo estructural, para permitir la maduración de cada órgano y conjuntamente del propio embrión. Esto, ya está escrito en esos procesos universales de la evolución, que ha establecido (y seguramente continuará haciéndolo) un plan de desarrollo somático para cada ser viviente, apoyado en el uso y re uso de los sistemas moleculares de inducción, que participan en muchos de los procesos evolutivos. De aquí se desprende por que la mutación de un solo gene, puede desencadenar una gran gama de anormalidades dentro del terreno del desarrollo individual, que en relación al corazón incluye las extremidades, cara, cerebro pulmones, y la estructuras derivadas de la línea media de los de los arcos faríngeos.

El corazón está “hecho” de cinco poblaciones diferentes de células. Dos intrínsecas, la del endocardio y el miocardio, que comparten huellas genéticas con moluscos y moscas, derivadas de la circulación abierta primitiva, y tres extrínsecas que migran hacia ese campo y que son, las células neurales preóticicas que atraviesan a los arcos faríngeos para originar el septum aórtico-pulmonar y las válvulas semilunares; algunas células perihepáticas que se extienden sobre el corazón y dan origen al pericardio y a las arterias coronarias; y las del mesénquima pulmonar que forman las venas pulmonares y la pared posterior de la aurícula izquierda.

Este ir y venir de grupos celulares, es decir esta *morfogénesis* (Gr. *morphe* = forma + *génésis*), requiere de una precisa coordinación espacial y temporal durante la diferenciación celular y la migración, siendo evidente que cualquier error puede producir defectos cardíacos y extracardíacos ligados a estos mecanismos del desarrollo, lo que explicaría por ejemplo, porque los niños con neuroblastoma tienen más problemas cardíacos que aquellos con otras neoplasias malignas, o el porque de la larga lista de síndromes constituidos por la asociación de defectos cardíacos, extracardíacos y conductales que obligadamente les asocia con la migración de las células de la cresta neural. Por todo lo anterior, se ha considerado que estas malformaciones pueden alertar sobre la coexistencia de otras enfermedades o defectos en quienes las padecen.

Sin embargo, ha sido muy difícil poder identificar las bases genéticas de los defectos estructurales del corazón debido que rara vez aparecen en familias con suficientes sujetos afectados. A pesar de ello, el análisis molecular de los reordenamientos cromosomales recurrentes y de los síndromes genéticos, ha permitido que paulatinamente se vayan entendiendo más, lo que alienta la esperanza de que se determine el impacto del genotipo en el resultado final de la evolución clínica, y con ello se llegue a optimizar su manejo.

El borramiento del locus 22Q11 en una copia del cromosoma 22, se llega a presentar en 1 de cada 4000 nacidos vivos y puede cursar con muchas alteraciones, como las ocasionadas por compromiso del tercer y cuarto arco faríngeo, lo que genera aplasia/hipoplasia del timo y de las paratiroides (inmunodeficiencia e hipocalcemia) y muy frecuentemente alteraciones cono-troncales del corazón (síndrome de DiGeorge 1921-¿?), o las alteraciones que padecen los niños con el “síndrome velocardiofacial” (dismorfismo facial, anomalías del paladar, dificultades del lenguaje y aprendizaje y enfermedad cardíaca congénita). El 80% de los sujetos con borramiento 22Q11 tienen enfermedad cardíaca siendo más común la tetralogía de Fallot (1850-1911), interrupción del arco aórtico tipo B, truncus arteriosus, defectos septales ventriculares y alteraciones del arco aórtico. Actualmente, se tiende a hacer rutinaria la búsqueda del borramiento del 22Q11 en los niños con estas deformidades, para tomar medidas adecuadas de manejo, como por ejemplo irradiar la sangre que podría llegar a necesitarse en estos pacientes durante la corrección quirúrgica. Pero además de encontrarse el problema en el pequeño, la familia posiblemente deba ser sometida a evaluación adecuada, consejería genética, e incluso buscarse en la embarazada portadora de un producto con alguna de las malformaciones señaladas (diagnóstico prenatal) para que esta norme su conducta bien informada. Así mismo en ellos, obligadamente se debe identificar o descartar hipocalcemia, inmunodeficiencia, anomalías renales o palatinas, alteraciones en la capacidad para comer y/o hablar, y problemas de desarrollo neurocognitivo, esto último muy importante porque como se verá más adelante, muchos pacientes sometidos a corrección quirúrgica presentan problemas tardíos sobre todo con su capacidad de aprendizaje. Es evidente que en estos casos es indispensable la participación del genetista. Por otro lado, la inmensa mayoría de síndromes, que obedecen al problema del 22Q11, sólo son expresiones diferentes de un problema único sometido con el tiempo a cambios en su expresión clínica,

es decir de su fenotipo. Mucha de la complejidad en la nomenclatura, obedece más a que los investigadores pueden estar de acuerdo en prestarse cosas íntimas (¿quizá sus cucharas?), pero rara vez aceptan hacerlo con sus nombres técnicos. La situación se complica con el empleo de epónimos en los que llegan a intervenir incluso factores externos como el orgullo nacional.

Las alteraciones en el gen *JAG1* (*Jagged1*) del cromosoma 20p12, ocasiona una alteración genética dominante con expresión variable, llamado síndrome de Alagille (1925-¿?), para cuya integración diagnóstica se requiere que además de que el paciente sea portador de lesiones congénitas de las vías biliares, sufra alteraciones oculares (queratocono), alteraciones esqueléticas y faciales, así como deformidades cardiovasculares del tipo de la estenosis periférica de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot, estenosis de la válvula pulmonar, y en menor proporción lesiones izquierdas y defectos septales.

Los llamados síndromes *corazón-mano* son otros problemas genéticos familiares caracterizados por deformidades cardíacas y de las extremidades superiores. Lo que les hace particularmente interesantes, es que han coadyuvado a demostrar lo que se señaló anteriormente en relación a la evolución de las especies. Las mutaciones en los llamados genes T-box (T-caja) que el humano comparte con varios mamíferos y moscas, ocasionan deformidades como las ya descritas y son las responsables del síndrome de Holt-Oram, caracterizado por defectos septales auriculares y ventriculares, alteraciones de la conducta, y tetralogía de Fallot. Parece ser que el gen comprometido es el *TBX5*, el cual también afecta a varios animales muy distantes genéticamente, como ratones y el pez cebra entre otros, los cuales llegan a presentar una fotocopia de este síndrome. Su identificación en algunos cardioblastos de la *Drosophila melanogaster*, permiten suponer que estos genes T-box tiene una participación fundamental en la formación del sistema cardiovascular.

Las mutaciones del gen *PTPN11*, encargado de la codificación de la tirosin fosfatasa *SHP-2*, resultan en alteración de la función de esta proteína no receptora, comprometida en procesos posreceptores de señal como el patrón mesodérmico, la formación de extremidades, diferenciación de las células hematopoyéticas, y la valvulogénesis cardíaca, lo que resulta en la expresión de un síndrome autosómico dominante, caracterizado por estatura baja, criptorquidia, anomalías esqueléticas, diátesis hemorrágica, retraso mental moderado, y estenosis de la válvula pulmonar o cardiomiopatía hipertrófica, conocido como síndrome de Noonan (1924-¿?)

Los defectos septales, en general no se han estudiado en grandes grupos familiares, sin embargo da la impresión de que en algo intervienen las mutaciones del factor de transcripción *NKK2.5*, sin embargo ha sido difícil establecer del todo su participación, sobre todo en casos en que el fenotipo del paciente no sugiere algún síndrome. Lo mismo sucede en relación con el *GATA4*, otro factor de transcripción que es pariente molecular del *NKK2.5*, y ambos interactúan entre si molecularmente.

Contrario a lo habitualmente pensado, estos defectos se asocian a grado tal con la gastrosquisis que cursa con atresia intestinal, que en todos esos enfermos debe efectuarse estudio ecocardiográfico.

Desde hace varios años, se conoce la asociación entre malformaciones congénitas del corazón y el neuroblastoma, que es un tumor común de la niñez originado de la cresta neural. Esta asociación es posible biológicamente, toda vez que como ya se señaló, la migración adecuada de células de esta cresta es muy importante para la cardiogénesis normal. Una forma de ocasionar malformaciones congénitas en embriones de pollo, es precisamente la ablación de ésta. Las células neurales de la cresta al migrar hacia los arcos faríngeos y al corazón, llevan la misión de dividir el truncus arteriosus y formar la porción cono-troncal del septum ventricular. Otras migran hacia la aorta dorsal y forman las células simpáticas adrenales de donde se originan, cuando se vuelven aberrantes, los neuroblastomas. Este proceso de migración, está regulado por señales genéticas a través de *dHAND* y *eHAND* cuyas mutaciones provocadas en el ratón, ocasionan defectos en la cardiogénesis y reducción de la diferenciación de las neuronas catecolaminérgicas.

El profesional de la medicina, particularmente el cirujano, debe tener la habilidad de diagnosticar y tratar adecuadamente a sus pacientes de las afecciones más comunes, pero al mismo tiempo es muy conveniente, de acuerdo al caudal de conocimientos que la genética moderna a puesto a nuestra consideración, que tenga en mente que una “enfermedad común” no sólo es eso sino que puede ser la punta de un bloque de hielo (“iceberg”). El cuidado de estos padecimientos de “todos los días”, requiere de la consideración cuidadosa y mesurada de las enfermedades asociadas, y las características psicosociales de cada paciente de forma individual. Es decir, no se debe pensar que el diagnóstico de los “*padecimientos raros*”, sólo compete a los subespecialista. Si no se sospechan en la práctica cotidiana, entonces ¿como se van a descubrir?, ¿quien refiere a los enfermos para la evaluación fina y el tratamiento adecuado?

Pareciera ser que la genética nos ha llenado de un sinnúmero de padecimientos excepcionales, pero ¿realmente lo son cuando se consideran colectivamente?, esto se aplica particularmente a los niños, sobre todo a los recién nacidos y actualmente a los fetos, aunque no hay razón para pensar que no pasa entre los adultos, los cuales a lo largo de su vida han consultado a varios médicos que no los evaluaron integralmente al atender de manera individual sus dolencias. Cada vez se identifican más “causas genéticas” de las enfermedades “comunes”, y quizás sea conveniente que el cirujano también piense “genéticamente” (desde luego sin exagerar) para el manejo integral y adecuado de sus pacientes.

Claro está que hay fetos cromosómicamente normales (hasta el momento), con estas malformaciones, pero sería grave pasar por alto al producto que “avisa” por medio de una deformidad cardíaca, que es portador de otros problemas ocasionados por alteraciones cromosomales.

Es conveniente tener en mente que el ser humano es el y su entorno, y la codificación genética puede alterarse por factores del medio ambiente, que pueden afectar aquellos patrones diseñados específicamente para normar la morfogénesis, la electro conducción, el desarrollo del músculo cardíaco, su contractilidad, la conducción eléctrica, etc. La infección por rubéola, la exposición a teratogenos y problemas maternos varios, son sin duda elementos que ambientalmente alteran la originalmente apacible y sana evolución del embrión.

Otra explicación sobre la etiología de las deformidades del corazón, es el llamado *síndrome fetal anticonvulsivo*, caracterizado por retraso del desarrollo intrauterino, microcefalia, disfunción cognitiva y malformaciones cardíacas. Está bien establecida la relación con el empleo de drogas antiepilépticas, particularmente el ácido valproico, como droga única en madres epilépticas, durante el primer trimestre del embarazo.

Las náuseas y vómitos durante el embarazo siguen causando desconcierto, y más lo hacen cuando se ha encontrado que entre los productos de pacientes con cuadros muy severos, se incrementan las deformidades cardíacas congénitas.

Con la introducción de la vacuna antirubeola, las lesiones cardíacas fetales por esta causa tienden a desaparecer, pero sin embargo esto debe considerarse posible en grupos de embarazadas no inmunizadas. La triada del síndrome se complementa con sordera y cataratas.

La introducción de nuevos recursos de imagen, como el ultrasonido y el ecocardiograma, han permitido el diagnóstico prenatal de estos problemas, así como su posible asociación a otros, que en conjunto pueden hacer inviable al producto, o que requerirá de manejo altamente especializado desde el nacimiento. Actualmente, se considera que no basta identificar el problema cuando el corazón ya tiene formadas sus cuatro cámaras, hay que hacerlo más tempranamente empleando recursos no específicamente diseñados para esto, pero que son confiables y que de manera indirecta alertan sobre la existencia de la patología, como es el caso de la translucidez de la nuca, la cual está aumentada en estas situaciones.

La muerte súbita, se define como el deceso no esperado y natural, que ocurre habitualmente entre una hora o menos, del inicio de los síntomas o durante el sueño, sin ninguna enfermedad de las que se consideran fatales. La causa más común de esta tragedia en los recién nacidos, son las malformaciones cardíacas, y se considera que es ocasionada por la falta de adaptación de la circulación fetal (placentaria) a la postnatal (pulmonar). También llega a ocurrir entre el 5% y el 15% de los bebés sometidos a reparación quirúrgica. Durante el primer año de vida, entre el 5% y el 10% de los niños que mueren repentinamente, presentaban alguna alteración como problemas septales, variantes de hipoplasia ventricular izquierda y lesiones obstructivas izquierdas, todas ellas subclínicas o en menores sin acceso a atención médica.

La endocarditis bacteriana, es un problema latente en todos aquellos que padecen una malformación cardíaca con poca o vaga sintomatología, e igualmente se considera un riesgo permanente para los que han sido intervenidos quirúrgicamente, o sometidos a procedimientos ambulatorios para su corrección. En ellos deben exagerarse de por vida las medidas higiénicas, entre otras el cuidado de la dentadura.

Desgraciadamente ahora sabemos que, a pesar de abatir la mortalidad infantil por estas deformidades, aquellos que llegan a la edad adulta presentan con mucha frecuencia problemas motores, de dicción, de desarrollo académico, de bajo coeficiente intelectual y de toma de decisiones, mucho más frecuentemente que la población general. Algunas veces obedece como ya se mencionó a compromiso genético, en otras a complicaciones del padecimiento antes de su corrección, y en ocasiones como efectos secundarios de la técnica quirúrgica. Por ello, estos pacientes deben ser considerados también como portadores del riesgo de presentar secuelas neurológicas, del desarrollo y emocionales.

Clasificación.

Harvey (1578-1657), aunque no describió a los capilares, nos enseñó en 1628, a través de su “*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*” (Ejercicio anatómico sobre los movimientos del corazón y de la sangre en los animales, el “simple” hecho de que fisiológicamente la sangre venosa transita por el corazón derecho y que la sangre arterial lo hace por el izquierdo, sin que exista comunicación alguna a través de las cámaras cardíacas después del nacimiento.

En el feto, la exclusión pulmonar, obliga a que la sangre circule de derecha a izquierda, pero después del nacimiento no debe existir mezcla entre la sangre venosa y la arterial. La clasificación de estas lesiones es simple, y se basan en que si la malformación permite que se puedan mezclar la sangre oxigenada (arterial) con la no oxigenada (venosa), que obstruya el flujo sanguíneo dentro de las cámaras cardíacas o que se limite el paso hacia la aorta o la pulmonar.

Las primeras, se subdividen en aquellas en las que la sangre venosa pasa hacia la arterial generando cianosis temprana desde un inicio, o que al nacimiento sea a la inversa, es decir que haya flujo de la sangre arterial hacia el corazón derecho y en consecuencia no exista cianosis. Para ello se requiere de una intercomunicación anormal entre ambos sistemas, es decir un corto-circuito (*shunt*), que permita el paso de la sangre por la diferencial de presiones de izquierda a derecha, de derecha a izquierda o en ambos sentidos (bidireccional).

Los corto-circuitos no son siempre unidireccionales. Como se señaló, la dirección del flujo depende de la diferencial de presión, y un shunt izquierda-derecha, de inicio sin cianosis, puede revertirse por que la hipertensión anormal dentro del sistema pulmonar, que está diseñado para manejar bajas presiones, genera de inicio vaso espasmo, después hipertrofia de la media, a la que siguen lesiones irreversibles de la íntima, con aumento de presión y reversión del flujo con cianosis tardía, lo que de no corregirse oportunamente ocasiona lesiones irre recuperables, tanto al corazón como a los vasos intra pulmonares, fenómeno descrito por Eisenmenger (1864-1932). También se detectan algunos casos de persistencia del agujero oval, en los cuales hay shunt derecha-izquierda *sin* hipertensión pulmonar, cuya etiología aun ocasiona desconcierto.

Existen otro tipo de malformaciones que producen “niños azules” desde el nacimiento, son conocidas como malformaciones cianógenas (Gr. *kyanos* = azul) y desde el inicio son verdaderos corto-circuitos derecha-izquierda.

Las lesiones obstructivas al flujo sanguíneo cardíaco, se generan cuando una cámara es estrecha, una válvula está estenosada, o una arteria como la pulmonar se encuentra atrésica.

Deformidades con corto-circuitos de izquierda a derecha.

Defectos del septum interauricular

Como ya se señaló, el corazón primitivo solo tiene una aurícula y un ventrículo.

El septum auricular crece de arriba para abajo para encontrarse con la contraparte inferior a la altura de las válvulas tricúspide y mitral. Cuando el septo

se completa, aparece en su parte superior el “fisiológico” agujero (foramen) oval, que permite la desviación del flujo sanguíneo (shunt fetal normal de derecha a izquierda), para que este evite así pasar a los pulmones no funcionales del feto. La presión más elevada en la aurícula izquierda desde el momento del nacimiento, hace que el *septum primum* de la aurícula izquierda, se pegue al *septum secundum* de la aurícula derecha y cierre al cabo de varias semanas, quedando la fosa oval en la aurícula derecha como el único remanente de su existencia efímera, sin embargo hasta en el 30% de los bebés, esto no sucede generando *persistencia* de agujero oval que puede pasar desapercibida hasta la vida adulta.

Si por alguna razón, la porción inferior del tabique no llega a encontrarse totalmente con el borde superior del septum interventricular, entonces se establece la malformación conocida como *ostium primum* (agujero primario) que es relativamente raro (5%). Por su localización inferior está cerca de la válvula tricúspide y en algunas ocasiones cuando es de mayor tamaño compromete a la válvula mitral, haciéndola insuficiente.

Igualmente rara (5%), es una malformación muy alta de este tabique, localizada cerca de la entrada de la cava superior a la aurícula derecha, conocida como defecto del seno venoso (*sinus venosus*), más rara vez lo hace cerca de la desembocadura de la cava inferior. Con alguna frecuencia está asociada al drenaje de una o las dos venas pulmonares derechas (sangre arterial) hacia la cava superior, hacia la aurícula derecha o hacia la cava inferior.

La más común (90%) de estas deformidades, es el llamado *ostium secundum* (agujero secundario), que es un defecto de la porción superior del tabique, justo o muy cerca del sitio donde se localiza la fosa oval, de hecho se considera como una fenestración (Lat. *fenestra* ventana) de la misma, y puede no sólo abarcar toda la extensión de la fosa oval, sino extenderse a todo el septum. Cuando son menores de 3mm, la inmensa mayoría cierran espontáneamente, cuando son mayores de 8 mm rara vez lo hacen.

Actualmente se acepta, que la mayoría de los recién nacidos con defectos del septo interauricular cursan asintomáticos. La tendencia natural de los septum primum y el secundum, es a unirse y formar un tabique, no sólo impermeable a la sangre sino a coágulos, cuerpos extraños y burbujas, lo que sucede en la mayoría de los individuos a más tardar a los dos años de edad.

Al contarse con más acceso a los servicios de salud, se tiende a efectuar el diagnóstico más temprano con la oportuna referencia a la atención especializada y al estudio ecocardiográfico lo que permite identificar el defecto en niños y adultos. Con estos hallazgos y los de autopsia, se ha llegado a la conclusión de que esta fusión no llega a ocurrir hasta en el 25% de la población “normal”, habiendo casos documentados de que puede desaparecer después de los 30 o persistir hasta los 90 años de edad, lo que habla de un proceso continuo, por ello es muy razonable esperar hasta los 4 años de edad antes de indicar alguna clase de manejo oclusivo.

Dos son los factores que determinan la severidad del corto-circuito izquierda derecha, uno es el tamaño del defecto, y el otro es el que el **ventrículo derecho** es más distensible que el izquierdo lo que permite el paso de la sangre en ese sentido, ocasionando dilatación de las cavidades derechas así como de la arteria pulmonar,

duplicando y hasta cuadruplicando el flujo a través de los vasos pulmonares que de por sí ofrecen mucho menos resistencia. Esto a su vez incrementa el retorno venoso a la aurícula izquierda que **no se distiende**, porque tiene una vía de escape a través del defecto hacia la aurícula derecha. La dilatación ventricular derecha genera alteración de la despolarización, y dado que **no** hay gran diferencia de presiones entre las aurículas, el defecto por sí mismo no genera soplo; el que se percibe se debe a la *estenosis relativa* de la válvula pulmonar normal por la que tiene que pasar tumultuosamente la descarga ventricular derecha (soplo sistólico).

En algunas ocasiones, el incremento ocasional de la presión pulmonar como el resultante de una maniobra de Valsalva (1666-1723), genera una reversión transitoria del cortocircuito, y en algunos pacientes (menos del 10%), es posible que haya hipertensión pulmonar crónica, lo que explica una reversión permanente estableciéndose un shunt derecha-izquierda.

La persistencia del defecto y la reversión del flujo explican porque puede haber embolismo paradójico, es decir que del sistema venoso ingrese a la aurícula izquierda un trombo en casos de tromboflebitis, grasa en casos de trauma múltiple, un cuerpo extraño como proyectiles de arma de fuego, burbujas de nitrógeno en buzos, etc. Incluso, actualmente se acepta que quizá algunos casos de migraña con aura, se deban a microembolismo paradójico a la arteria basilar, o que también obedezcan al paso directo del péptido natriurético auricular, de factores plaquetarios y de aminas provenientes de la aurícula derecha, a la circulación sistémica, eludiendo el filtro pulmonar. También ocasiona cuadros de embolismo cerebral criptogénico (Gr. *kryptos* = escondidos) en los cuales no se conoce la causa, y se debe tomar en cuenta como un factor de riesgo en los estados hipercoagulables venosos.

Hace poco más de 52 años, se efectuó por primera vez una cirugía exitosa a corazón abierto con desviación cardiopulmonar. Gibbon inició una era, precisamente con la reparación histórica de un defecto interauricular. Actualmente, muchos casos se corrigen con anestesia local y la introducción a través de punción de la vena femoral, de un catéter que permite la ecocardiografía intracardiaca y la colocación de un artefacto que oblitera el defecto.

Defectos del septum interventricular.

Son la principal causa de corto-circuito izquierda-derecha y constituyen la deformidad cardíaca más frecuente.

Pueden cursar aisladamente (30%), o ser componente de problemas complejos como la tetralogía de Fallot. El tabique tiene una parte mayoritariamente muscular, y otra pequeña, membranosa inmediatamente por debajo de la válvula aórtica, en ambas se pueden localizar defectos.

Los musculares generalmente son pequeños y del 85% al 95% cierran antes del primer año de vida, sin cursar con alteraciones hemodinámicas ni hipertensión pulmonar, algunos son grandes y otros múltiples pareciéndose al queso gruyere. Los de la porción membranosa constituyen casi el 90% de los casos, otros más son infundibulares localizándose por debajo de la válvula pulmonar.

Cuando son aislados, el tamaño literalmente hace la diferencia entre: más grandes más peligrosos. Los pequeños como ya se señaló tienden a cerrar espontáneamente, y en general son bien tolerados, sin embargo los membranosos e infundibulares tienden a persistir y a ocasionar un shunt izquierda-derecha permanente, lo que lleva a la hipertrofia del ventrículo derecho y a la hipertensión pulmonar incluso desde el nacimiento. Tarde o temprano, origina en todos los enfermos que no son sometidos a corrección, inversión del flujo (derecha-izquierda), cianosis y muerte, de ahí el porque se prefiere cerrarles quirúrgicamente al primer año de vida (o antes si no hay respuesta al manejo médico inicial), siendo las principales indicaciones, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, falta de desarrollo, así como algunos casos sin estos problemas, pero en los cuales el shunt tiene un excedente de 2 a 1, o sea cuando el flujo a través de la pulmonar es al menos dos veces mayor que la descarga del ventrículo izquierdo.

Es conveniente tener presente que para este año de 2009 AD, ya murieron la mayoría de los nacidos con este defecto **antes** de 1960 AD; los sobrevivientes que podemos encontrar hoy en día nacieron después de ese año en que ya fue posible corregirles quirúrgicamente, y obviamente todos están operados. Actualmente se manejan frecuentemente con la colocación mediante catéter de artefactos oclusivos, de los cuales hay varios modelos, a través de punción de la vena femoral en ocasiones auxiliada con toracotomía de “invasión mínima”.

Defecto atrio-ventricular.

Se encuentra asociada frecuentemente a deficiencias estructurales y anomalías congénitas como los síndromes de Down y los que cursan con heterotaxia. Es la malformación cardíaca más común, que se detecta *antes* del nacimiento, siendo posible hacerlo desde el primer trimestre. Los cojinetes endocárdicos superior e inferior no se fusionan y la lesión básicamente consiste en una unión atrio ventricular común, en lugar de órificos mitral y tricúspide separados, y se clasifica en completo y parcial. Cuando cursa con un “hoyo” en el centro de corazón, que comunica a las cuatro cámaras y es resultante del defecto de fusión de los tabiques interauricular e interventricular, obviamente el defecto es completo, y si el defecto es únicamente atrial, se considera parcial. Se asocian con alteración de las válvulas aurículo-ventriculares. La mortalidad intrauterina del este *defecto completo del canal atrioventricular* es bastante elevada, e igualmente lo es en el periodo prenatal. No existe una clasificación que satisfaga plenamente a los expertos en la materia.

Persistencia del conducto de Botallo.

*“La Naturaleza ni es floja ni falta de previsión,
Habiéndolo analizado, sabe de antemano que el pulmón
del feto, contenido en el útero en vías de formación y
sin ningún movimiento, no requiere de los mismo
s arreglos que el pulmón maduro con gran movilidad.
Ella, por lo tanto anastomosó a la arteria pulmonar con
la aorta y a la aurícula izquierda con la derecha”*

Galeno (130-200 AD)

Arazio (1529-1589) identificó que se cerraba después del nacimiento, pero quien le dio permanencia en los textos de anatomía fue Botallo (1530-1600), de quien el *conducto arterioso* ha adoptado su nombre.

El 80% de los prematuros con menos de 750 grs lo conservan abierto más allá de las 72 horas después de su nacimiento, y constituye la principal causa de insuficiencia cardíaca congestiva en los neonatos. El flujo excesivo que ocasiona sobre el sistema de la pulmonar, obliga al empleo de ventilación asistida y contribuye a la aparición de displasia bronco-pulmonar. Los niños no pueden alimentarse bien, y llegan a presentar enterocolitis necrosante y hemorragia intracraneal, debido a la desviación durante la diástole de un volumen considerable de la circulación sistémica. Si persiste en un bebé a término, entonces las posibilidades de que cierre espontáneamente son remotas, ya que existe una alteración estructural del músculo liso de su pared. Rara vez presentan dilataciones aneurismáticas que pueden romperse.

En la mayoría de los casos (90%), la *persistencia* del conducto de Botello es una malformación única, de hecho no es una deformidad del corazón sino una “*falla de adaptación fisiológica*”, a la vida extrauterina de una estructura vascular extracardiaca. Como en otros problemas de esta naturaleza, los hay muy pequeños que rara vez llegan a causar problemas hasta los muy grandes que son verdaderas emergencias neonatales. Cuando se reinvierte el flujo por el daño pulmonar, el cortocircuito derecha-izquierda ocasiona cianosis, pero en esta malformación se presenta la llamada *cianosis diferencial* inferior, es decir de la mitad del cuerpo para abajo. Clínicamente se percibe el llamado “soplo de maquinaria”, la determinación en sangre del péptido natriurético del tipo B, es un auxiliar del diagnóstico ya que existe en neonatos mayores de dos años, correlación entre las cifras elevadas con la presencia y el tamaño del conducto. El ecocardiograma establece el diagnóstico de manera definitiva y descarta o identifica otras patologías asociadas.

Desde 1939 se ha ligado quirúrgicamente; actualmente se prefiere ocluirlos mediante embolismo transcáteter, procedimiento que permite manejar a los pacientes de forma ambulatoria. También se ha empleado indometacina para favorecer su cierre farmacológico aunque los resultados son contradictorios.

En ciertas circunstancias **no debe** ocluirse, particularmente cuando se asocia a otras deformidades cardíacas como aquellas que obstruyen seriamente los flujos pulmonar o el sistémico, en estas incluso se trata de mantener abierto mediante fármacos (prostaglandina E).

Deformidades con corto-circuitos de derecha a izquierda.

Estas constituyen problemas serios que se manifiestan habitualmente por cianosis al nacimiento o poco tiempo después e integran el grupo de los “bebés azules”. Desafortunadamente, no siempre se detectan durante las primeras horas de nacidos, ya que a veces no cursan de inicio con soplos ni están cianóticos, y las criaturas pueden ser enviadas a sus domicilios con el problema. Una manera de detectarles fácilmente sin incrementar el número de ecocardiogramas o tener desagradables sorpresas en el hogar, es la oximetría de pulso de manera rutinaria.

Como un dato interesante, un alto porcentaje de adultos con cianosis por esta causa, rara vez llegan a presentar ateromas y tienden a presentar dilatación y tortuosidad de sus arterias coronarias, quizá por los mismos mecanismos que operan sobre los habitantes en grandes altitudes.

Tetralogía de Fallot.

Esta deformidad es la más frecuente de las que producen cianosis y ocupa hasta el 10% de todas las anomalías cardíacas al nacimiento. Se caracteriza por estenosis *pulmonar* ya sea infundibular, valvular o una combinación de ambas lo que ocasiona aumento de la presión del ventrículo derecho; un defecto grande del *tabique interventricular* que permite el corto-circuito sanguíneo de derecha a izquierda; la *aorta* se encuentra desplazada hacia la derecha quedando montada sobre el tabique interventricular, por lo que recibe sangre oxigenada del ventrículo izquierdo y no oxigenada del derecho; finalmente, debido a la carga de trabajo el *ventrículo derecho* se hipertrofia. Hay variantes y en su conjunto y todas ellas constituyen las “tétradas”.

En ocasiones se suma un defecto del tabique interauricular, a lo que se ha llamado pentalogía de Fallot.

La hipertrofia del ventrículo derecho, más que una malformación es el resultado de la obstrucción a su vaciamiento. El cabalgamiento aórtico es variable, y está ocasionado por la falta de crecimiento de la porción perimembranosa del tabique interventricular que se extiende hacia la región subpulmonar. El defecto del septum, alivia la hipertensión ventricular, puede llegar a tener el diámetro del orificio aórtico, y la válvula aórtica constituye el borde superior del mismo. Lo que realmente constituye el problema e incluso determina el pronóstico, es la *estenosis* subpulmonar, que cursa con alguna frecuencia con atresia o estenosis de la válvula, y en ocasiones con hipoplasia de algunos segmentos de la propia arteria o con adelgazamiento de sus ramas y zonas de estenosis, particularmente en la izquierda. La única posibilidad de que el bebé sobreviva en casos extremos, es que el conducto de Botello permanezca permeable y exista buena circulación colateral a través de las arterias bronquiales.

En los casos con estenosis subpulmonar moderada, hemodinámicamente la deformidad de inicio se comporta únicamente como un defecto interventricular, por ello el shunt de izquierda a derecha produce una *tetralogía rosada*, aunque con el tiempo al incrementarse la presión pulmonar, se reinvierte el flujo y aparece la cianosis.

Los pacientes que no se tratan mueren jóvenes, generalmente por hipoxemia, abscesos cerebrales, accidentes cerebrovasculares y en ocasiones por insuficiencia cardíaca.

Inicialmente el manejo quirúrgico se basó en construir un shunt izquierda-derecha como la derivación de Blalock-Taussig (y en justicia Thomas), y después con algunas variantes. El objeto era llevar sangre arterial al sistema de la pulmonar, sin embargo no corregía el problema y en realidad creaba otro al lesionarse con el tiempo la vasculatura pulmonar, sin embargo como paliativo inicial fue adecuado.

Con el advenimiento de la circulación extracorpórea, desde 1954 ha sido posible su corrección quirúrgica bajo el principio del cierre del defecto interventricular, y el alivio de la obstrucción al vaciamiento del ventrículo derecho. Sin embargo se considera una lesión grave y no siempre es posible su corrección total. Quizá en un futuro no muy distante será posible el manejo in útero.

Transposición de los grandes vasos.

Constituye el 5% de las deformidades cardíacas y resulta de la división anormal del tronco y del tabique aórtico-pulmonar. Anormalmente, el ventrículo derecho vacía su sangre venosa en la aorta y el izquierdo su sangre arterial en la pulmonar, es decir hay dos sistemas circulatorios, uno del ventrículo derecho que funciona como sistémico bombeando a alta presión (lo que hace que se hipertrofie) hacia la aorta con distribución sistémica y regreso al corazón derecho y otro del ventrículo izquierdo que funciona bombeando a baja presión (lo que hace que se atrofia) a la pulmonar, a los pulmones y de regreso al corazón izquierdo. Es fácil de entender por que hay hipoxia tan marcada, incluso el miocardio está isquémico, los bebés se ven profundamente “azules” y mueren antes de un año de edad. Si llega a coexistir con un defecto septal interventricular lo suficientemente grande como para permitir buena mezcla sanguínea, puede ser menos grave porque cursa con lo que se conoce como un corto-circuito “estable”; pero si sólo persiste un agujero oval que normalmente tiende a cerrarse, el shunt es “inestable”, porque al ocluirse, se separan las dos circulaciones, lo que como ya se describió es un asunto muy serio. Algunos tienen un conducto arterioso lo que ayuda en algo.

De emergencia, se puede realizar una comunicación atrial por medio de catéter, pero el manejo de elección es seccionar a las grandes arterias y recolocarlas corrigiendo la posición anómala en que se encuentran, esto implica también el reimplante de las coronarias. El procedimiento ha sido exitoso, sin embargo aún es temprano para conocer sus resultados a largo plazo ya que se empezó a realizar a partir de 1990. Existe la posible oclusión de las anastomosis coronarias. Aun con los resultados alentadores, sigue siendo una patología grave.

Persistencia del tronco arterioso.

Es muy rara, quizá menos del 1% de las malformaciones cardiovasculares. Se ocasiona porque el tronco arterioso no se divide en aorta y pulmonar, quedando en consecuencia solo un gran vaso que recibe toda la sangre del corazón es decir, la arterial, la venosa y la coronaria; habitualmente se acompaña de un agujero en la zona perimembranosa del tabique interventricular. Es fácil comprender porque se mezcla toda la sangre, por ello hay cianosis al nacimiento y el gran flujo a través de la pulmonar en la gran mayoría de los casos puede desencadenar hipertensión en ese sistema. Se deben resolver quirúrgicamente durante de los primeros tres meses de edad, *antes* de que se desencadene la hipertensión pulmonar, aunque actualmente en muchos centros se hace entre los 10 y 40 días de edad. Los resultados son regulares; el principio de todas las técnicas es el cierre del defecto septal, la desconexión de las arterias pulmonares del tronco y su conexión mediante un injerto con válvula o

sin ella hacia el ventrículo derecho. La mortalidad es elevada y hay que cambiar el injerto varias veces.

Atresia de la tricúspide

Ocupa entre el 1 y el 3% de los defectos cardiacos y literalmente, la válvula tricúspide no existe, el ventrículo derecho obviamente está hipoplásico y el bebé sobrevive por la coexistencia de un defecto interauricular e interventricular o del conducto de Botello. Hay cianosis desde el nacimiento y sin corrección quirúrgica el deceso se presenta antes de seis meses. Se recurre a la prostaglandina E para mantener abierto al conducto arterioso y a la septotomía mediante catéter para contar con un defecto interauricular suficientemente abierto.

La derivación de la subclavia a la pulmonar (Blalock-Taussig-¿Thomas?) o el empleo de un injerto sintético, es un recurso paliativo pero eficaz. El manejo definitivo, introducido a partir de 1971 es la llamada operación de Fontan con muchas variantes actualmente, pero con el mismo principio que consiste en el excluir al ventrículo derecho (y a la aurícula del mismo lado), llevando la sangre proveniente de las cavas directamente a la arteria pulmonar o sus ramas. Actualmente este procedimiento se emplea para manejar todos los problemas funcionales univentriculares, sin embargo a largo plazo se han presentado cifras elevadas de morbilidad particularmente arritmias, accidentes tromboembólicos y necesidad de reoperaciones, así como problemas mentales y de salud. La mortalidad también ha sido alta, lo que reafirma el concepto de que se trata de una deformidad muy grave.

Conexión anómala total de las venas pulmonares.

Constituye entre el 1% y el 2.6% de las malformaciones congénitas y como su nombre lo indica, en vez que de las venas pulmonares (sangre arterial) drenen a la aurícula izquierda, lo hacen hacia el sistema venoso, habitualmente después de confluir y formar un *seno venoso colector*. De acuerdo al sitio a donde se haga el drenaje se clasifica en supracardiaco (50%) que vacía hacia la vena subclavia derecha, cardiaco (20%) lo hace al seno coronario, en infracardiaco (20%) hacia a venas subdiafragmáticas como la cava inferior, la porta o la hepática, y en mixto (10%) que resulta de una combinación de las tres anteriores. El retorno aumentado hacia la aurícula derecha hace que el corazón derecho se hipertrofie y aumente el tamaño de las cámaras así como que la arteria pulmonar se dilate, en contrario, la aurícula izquierda está hipoplásica, aunque el ventrículo de ese lado es normal. Si no hay obstrucción al retorno venoso pulmonar, los pacientes están moderadamente cianóticos ya que la sangre mezclada llega a la aurícula derecha y pasa a través de un defecto interauricular hacia la aurícula izquierda (shunt derecha-izquierda), pero si hay bloqueo al drenaje de la sangre venosa pulmonar (oxigenada) entonces el bebé está siempre azul, sobre todo en las variedades subdiafragmáticas, en las cuales el problema se acentúa al alimentarse, porque el seno venoso colector se comprime al pasar el bolo por el esófago.

De no tratarse de inmediato, la mayoría fallece antes de los 60 días de edad. Si la comunicación interauricular es pequeña y si por alguna razón el niño no se puede

operar de inmediato, debe abrirse mediante catéter lo más pronto posible. Lo mejor es operarle tan pronto como sea posible, a menos que haya insuficiencia cardiaca, lo que obliga a que se posponga por unos meses. El manejo, tiene como principio el re orientar al flujo venoso pulmonar para que llegue a la aurícula izquierda. En general los resultados son aceptables, aunque depende de la variedad.

Menos del 1% de las malformaciones, consisten en una conexión anómala parcial en la cual una o más, pero obviamente no todas drenan erróneamente. La(s) venas pulmonares comprometidas pueden drenar a la cava superior o inferior, al seno coronario o al tronco venoso braquiocefálico. El problema puede pasar desapercibido y el pronóstico es mejor en términos generales. Cuando después de la colocación de un catéter subclavio, se obtiene sangre arterial, habrá que tener en cuenta la posibilidad de su existencia y su canulación accidental.

Deformidades obstructivas.

Estas pueden presentarse a la altura de las válvulas cardiacas o de los grandes vasos.

Coartación de la aorta.

Esta coartación (Lat. *coarctatio* limitar + *arctare* apretar) de la principal arteria del organismo se caracteriza por una estrechez localizada justo después del nacimiento de la arteria subclavia izquierda. Constituye el 10% de las deformidades que nos cupan y predomina en la varón (4:1) aunque le presentan hasta el 30% de las portadoras de síndrome de Turner (1892-1970). Con frecuencia se asocia a hipoplasia del arco aórtico y del istmo. A veces cursa con válvula aórtica bicúspide, dilatación de la raíz aórtica, alteraciones de la válvula mitral, aneurismas intra cerebrales y persistencia del conducto arterioso.

Todas las lesiones están *yuxtapuestas* al conducto arterioso (o al ligamento), es decir ni antes ni después, sólo en sus cercanías aunque clásicamente se ha clasificado como pre o posductal. En raras ocasiones, el defecto se extiende al origen de la subclavia izquierda. La longitud comprometida generalmente no es de más de 0.5 cm aunque en algunas ocasiones llega hasta los 2 cm. La disminución del calibre también es variable y desde luego determinante, tanto para la sintomatología como para el pronóstico en caso de no resolverse quirúrgicamente. Hay casos en que la estenosis es tan acentuada, que el segmento afectado se asemeja a un reloj de arena y a través de la luz vascular solo se aprecia un orificio puntiforme, en otros es tan discreta que se nota con dificultad. La gravedad depende del grado de estrechez y claro de la persistencia o no del conducto de Botello

En los fetos y recién nacidos con síntomas, la aorta descendente ha recibido sangre venosa del ventrículo derecho través del conducto arterioso, pero la estrechez no está tan acentuada porque con la desembocadura del conducto, se incrementa un poco el diámetro de la zona afectada, cuando se cierra, produce manifestaciones clínicas ya que no ha tenido tiempo de desarrollar circulación colateral y la disminución del calibre sigue siendo la misma, aún en caso de persistir abierto el asunto es serio porque hay un shunt derecha-izquierda y el paciente presenta cianosis diferenciada inferior. Es un problema grave que requiere

atención inmediata; desafortunadamente es el que se presenta con más frecuencia (90%).

Los casos en los que no existe el conducto, en general se consideran menos graves ya que se ha dado tiempo al desarrollo de circulación colateral a través de ramas de las subclavias, particularmente la subescapular y la mamaria interna que hacen llegar sangre arterial a la aorta descendente a través de las arterias intercostales. Es tal la dilatación de estas ramas, que se puede sentir pulso a nivel de la punta de las escápulas, la mamaria interna llega a tener un diámetro mayor que el de la arteria braquial, y se muestra en las placas de tórax, erosión del borde inferior de las costillas.

Este problema, impone una carga tal de presión sobre el ventrículo izquierdo, que ocasiona hipertensión arterial proximal la que llega a persistir aún después de la corrección, particularmente si esto se hace después de los cinco años de edad. Existe el peligro latente de presentar insuficiencia cardíaca en la niñez o adolescencia, dolor isquémico en las extremidades inferiores, cefalea durante el ejercicio y epistaxis frecuentes. Al paso del tiempo, la hipertensión llega a romper al arco aórtico en las cercanías de la estrechez, o a ocasionar la ruptura de un aneurisma intracraneal.

Es una patología que debe tratarse quirúrgicamente lo más temprano posible, el no hacerlo y permitir su evolución natural es preocupante, baste mencionar que de aquellos que llegan a la adolescencia, el 25% morirían por la ruptura de un vaso antes de los 30 años de edad, otro 25% fallecerá por endocarditis bacteriana, otro 25% perderá la vida entre los 30 y los 40 años por insuficiencia cardíaca, y sólo el 25% quizá sobrevivan más de 50 años. Además de varias técnicas quirúrgicas, la angioplastia transluminal y colocación de férulas (stents), son recursos actualmente disponibles para el manejo de estos enfermos. Es posible que existan recidivas que requieran reintervenciones (15%) y que a pesar de un aparente manejo exitoso, se presentan complicaciones tardías lo que obliga al seguimiento de por vida.

Atresia y estenosis de la arteria pulmonar.

Como se desprende del título, la anomalía de acuerdo a su gravedad puede ir desde una estenosis moderada, asintomática con sobre vida normal, hasta la atresia con bebés azules al nacimiento. Igualmente, puede ser un problema único o asociado a alguna(s) deformidad(es) como la tetralogía de Fallot.

La atresia se caracteriza por la incomunicación entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, la única forma como los pulmones reciben algún flujo sanguíneo es a través del conducto arterioso persistente. La sangre de retorno hacia la aurícula derecha la cual se hipertrofia, pasa hacia la izquierda a través de un defecto en el tabique interauricular y se establece corto-circuito derecha-izquierda. El ventrículo derecho a menudo está hipoplásico pero no siempre y en esta situación cursa con regurgitación tricúspide. La sangre bombeada por el ventrículo izquierdo está mezclada, y la única posibilidad de que se oxigene es que llegue, como ya se menciono, a los pulmones a través del conducto arterioso, por lo que si este se cierra ocasiona evidentemente una situación muy grave. Actualmente es posible resolverles por medio de valvuloplastia transcatóter, aunque algunos casos severos requieren

tratamiento quirúrgico a corazón abierto. En los niños cianóticos es imperativo administrar prostaglandina E, para evitar el cierre del conducto arterioso.

Atresia y estenosis aórticas.

La atresia, más frecuente en varones (4:1) cursa con hipoplasia del ventrículo izquierdo y atresia de la aorta ascendente, el flujo sanguíneo al miocardio puede estar comprometido sobre todo si no hay persistencia del conducto arterioso el cual debe estar permeable para que llegue sangre a la aorta. La lesión básica, está en las comisuras, frecuentemente la válvula es bicúspide y el anillo valvular no está desarrollado del todo. A esto se le ha denominado "*síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo*", prácticamente existe un solo ventrículo y en ocasiones también hay lesión de la válvula mitral. Si el conducto se cierra tempranamente, existe riesgo de muerte, actualmente el tratamiento quirúrgico de elección es el trasplante de corazón, el cual por alguna razón inexplicable hasta ahora, se acompaña con convulsiones en el pos operatorio.

La estenosis afortunadamente se presenta sola en la mayoría de los casos, sin asociarse a otras malformaciones y cuando no es muy grave puede haber buena sobrevida. Además de la lesión estrictamente valvular existen dos modalidades, una que se presenta por fibrosis endocárdica, justo debajo de la válvula por lo que se llama *subvalvular* y otra en la cual la aorta, por arriba de la válvula presenta un marcado engrosamiento de su pared lo que disminuye importantemente la luz del vaso. Se conoce como estenosis *supravalvular* la que con frecuencia se asocia a lesiones en otros órganos y sistemas, integrándose al llamado "síndrome de Williams" que característicamente también cursa con hipercalcemia. Se cree que es de transmisión hereditaria, y que la lesión aórtica se debe a defecto en la elastina que se asocia al cromosoma 7q11.23. El manejo de elección es la plastia valvular con balón transcáteter.

Estenosis de la mitral.

La sintomatología depende de la magnitud del problema, el grado de congestión pulmonar venosa y al edema. Con el tiempo acaba con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. No es raro que se asocie a coartación de la aorta. La inserción de todas las cuerdas tendinosas en un solo músculo papilar, da origen a la malformación conocida como mitral en paracaídas. Algunas veces se encuentra una malformación caracterizada por un doble orificio mitral asociado a defecto septal atrio ventricular.

Conclusiones.

Actualmente la mayoría de las deformidades cardíacas congénitas, pueden ser abordadas quirúrgicamente, generando frecuentemente grandes cambios anatómicos en la búsqueda de la corrección a la fisiología alterada por las fallas en la embriogénesis. Es de esperar, que varias decenas de miles de pacientes sobrevivan con lesiones simples, moderadas o complejas hasta la edad adulta, por ello es muy conveniente que no sólo se preparen cardiólogos capacitados para esta

nueva demanda, sino que cirujanos y obstetras estén adecuadamente informados para atender de manera óptima a este subgrupo de enfermos.

Lesiones adquiridas de las válvulas cardiacas.

Las válvulas tienen como función primordial, abrirse lo suficiente para dejar pasar sin problemas ni turbulencias, al flujo sanguíneo expulsado de una cámara cardiaca, y cerrarse eficientemente para impedir reflujo del mismo hacia la cavidad de donde salió. La lesión puede ser univalvular, o afectar a dos o más al mismo tiempo, ya sea ocasionando disminución del diámetro que origina una estenosis (Gr. *Stenos* = estrecho), comprometer su cierre efectivo con lo que se genera insuficiencia.

Se le denomina “pura” si solo hay estenosis o insuficiencia pero si se asocian entonces es “mixto”, con predominio de alguna de ellas. Si las alteraciones de las valvas y las comisuras por si mismas son la responsables de la función alterada, se trata de una lesión intrínseca, pero si la estructura valvular está íntegra y no funciona bien, la alteración es por causa extrínseca.

La lesión puede ser insidiosa, es decir lastimar lentamente como sucede cada día más en la actualidad en sujetos mayores de 60 años, en los que el simple envejecimiento ha ido produciendo a lo largo de los años, lesiones irreversibles. También en algunas situaciones, puede ser rápidamente progresiva, destruir el aparato valvular en poco tiempo e incluso llegar a la insuficiencia cardiaca aguda. Sea la causa que sea, habitualmente las lesiones generan hipertrofia del miocardio, y en las arterias se identifica un engrosamiento en el sitio en donde “pega el chisguete” de sangre, que resulta de su paso forzado a través de una estenosis, o en caso de insuficiencia, en el endocardio por la regurgitación.

Las válvulas más comprometidas son la aórtica y la mitral, generalmente por problemas crónicos inflamatorios que lesionan sus valvas ocasionando estenosis, y entre estas particularmente la fiebre reumática, que en los países en vías de desarrollo daña más a la mitral que a la aórtica (3:1). Sin embargo existen otras afecciones como la acromegalia, las ocasionadas por las radiaciones ionizantes, mucopolisacaroidosis, el lupus eritematoso sistémico que se asocia a las vegetaciones valvulares verrugosas de Libman (1872-1946)-Sacks (1873-1939), el síndrome carcinoide, etc.

Si bien la clínica no ha sido desplazada, la evaluación de esta patología hoy en día depende mucho del eco cardiografía transesofágica, que no sólo sirve para el diagnóstico sino también para la evaluación de los resultados quirúrgicos.

Válvula mitral.

La válvula mitral tiene dos valvas que están ancladas al anillo fibro muscular atriocentricular. La estenosis resulta de la fusión de los bordes de las valvas y se pueden involucrar las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. En ocasiones se asocia insuficiencia, sobre todo cuando las ocasionadas por la fiebre reumática se complican con endocarditis bacteriana. No es raro que la lesión mitral se acompañe con estenosis tricúspide y aórtica. Es mucho más frecuente en mujeres.

En los casos de *estenosis*, las comisuras valvulares se fusionan, las valvas se contraen y engruesan, se vuelven irregulares, se deposita calcio dentro de ellas y también se altera el aparato subvalvular. La aurícula izquierda se dilata y el estiramiento muscular altera su función llegando hasta la fibrilación. El ventrículo derecho se agranda e hipertrofia lo que a su vez puede ocasionar que la tricúspide se comporte como insuficiente. En casos de insuficiencia asociada, el ventrículo izquierdo se dilata e hipertrofia.

En estos enfermos, es de temer la formación de coágulos en la aurícula izquierda, y el trágico embolismo arterial sistémico que es una de las complicaciones más serias de la estenosis valvular de naturaleza reumática. Parece ser que en estos pacientes, la activación de las plaquetas en sangre periférica libera la glucoproteína CD40L, lo que incrementa la formación de trombos, situación que se normaliza inmediatamente después de la valvuloplastia.

La circulación pulmonar comprometida, genera cambios estructurales en las arteriolas pulmonares e hipertensión en ese sistema lo que puede desencadenar disnea y edema pulmonar; también hay dilatación de la arteria pulmonar que llega a generar insuficiencia de la propia válvula pulmonar.

La *insuficiencia* mitra, I puede ocasionar gran regurgitación y disfunción ventricular izquierda tan severa que compromete la vida del paciente aunque generalmente esto sucede tardíamente. La causa más común es la enfermedad mixomatosa (Gr. *Myxa*= mucoso) que origina prolapso de las valvas por ruptura de una o más de las cuerdas tendinosas lo que o sucede agudamente sin ninguna manifestación previa o se da en sujetos en los que se sabe ya del prolapso por lesión intrínseca del tejido valvular.

El manejo ha sido quirúrgico desde hace muchos años ya sea comisurotomias (cerrada o abierta), sustitución valvular por prótesis que desafortunadamente obligan al empleo de anticoagulantes de por vida y actualmente más reparaciones de tipo plástico sin prótesis. Algunas estenosis se resuelven por medio de catéteres.

Válvula Aórtica.

Las lesiones adquiridas de la válvula aórtica, son raras en jóvenes y en ellos generalmente son provocadas por la fiebre reumática. Actualmente la gran mayoría se presentan en personas mayores y son ocasionadas por envejecimiento, en otra época era endémica la lesión sifilítica, tanto de la válvula como de la aorta ascendente.

La aterosclerosis y la calcificación puede ocasionar estenosis pura y afecta entre el 2% y el 65% de los mayores de 65 años, siendo mucho más frecuente en aquellos con válvula bicúspide. Estas lesiones pueden ser modificadas por brotes de endocarditis y terminar en insuficiencia con regurgitación. Las valvas calcificadas en ocasiones se fusionan. La estenosis, puede pasar desapercibida por bastante tiempo y llegar a cursar con gran hipertrofia compensadora del ventrículo izquierdo, lo que a largo plazo resulta en dilatación auricular, hipertensión pulmonar y falla cardíaca que se agrava con la presencia de regurgitación, ya que el volumen extra genera una carga excesiva sobre el ventrículo izquierdo. Los ostium coronarios en ocasiones se ven afectados por la patología y al ocluirse causar cuadros muy graves

de isquemia miocárdica. En pacientes quirúrgicos, la estenosis se ha considerado como un factor de riesgo elevado cuando es necesario someterle a un procedimiento no cardíaco.

Válvula tricúspide.

La lesión estenosante habitualmente es de origen reumático y en la gran mayoría de los casos se asocia a las lesiones mitrales y aórticas, sin embargo no siempre es tan sintomática como estas, rara vez se calcifica y también es más frecuente entre mujeres. Otras causas de estenosis son masas en la aurícula derecha, síndrome carcinoide, endocarditis, intoxicación por antagonistas de la serotonina (metilsergido) y lupus eritematoso.

La aurícula derecha se dilata, su pared es gruesa y puede existir congestión pasiva del hígado y el bazo, así como ascitis y edema periférico.

La regurgitación se origina por problemas que afectan a parte o a todo el aparato valvular, pero la causa más frecuente es la alteración *funcional* resultante del crecimiento del ventrículo derecho, lo que a su vez produce dilatación del anillo. Con alguna frecuencia, se asocia a estenosis mitral severa y es posible que se corrija por sí sola, al aliviar la lesión mitral por medio de valvuloplastia transcáteter. De acuerdo con la severidad del problema, se dilatan la aurícula derecha, la cava inferior y las venas hepáticas.

Válvula Pulmonar.

La fiebre reumática le afecta rara vez, las placas carcinoideas ocasionan alteraciones como lo hacen en la tricúspide. Algunas lesiones ajenas a la misma pueden comprimirle extrínsecamente, como es el caso de tumores cardíacos, aneurismas del seno de Valsalva y quistes pericárdicos.

La regurgitación resulta como consecuencia de la hipertensión pulmonar sin importar su etiología, pero también se presenta en algunas enfermedades sistémicas como el síndrome de Marfan (1858-1942), puede estar afectada por endocarditis bacteriana y ocasionalmente es una secuela del tratamiento quirúrgico de la tetralogía de Fallot.

Enfermedad valvular múltiple.

Como se desprende de los apartados anteriores, realmente la mayoría de las lesiones valvulares adquiridas son por patologías sistémicas, es decir resultado de problemas que afectan al organismo y repercuten particularmente sobre las válvulas cardíacas, como es el caso de la fiebre reumática, del síndrome carcinoide y los resultantes de la administración de medicamentos de forma crónica, como los derivados de la ergotamina.

Desde luego en ocasiones como ya se señaló una válvula en sí misma puede estar intacta, lo que altera su función, particularmente su suficiencia, es la repercusión hemodinámica ocasionada por la lesión de otra, que por ejemplo desencadena hipertensión pulmonar con dilatación de la arteria y del anillo valvular pulmonar. La preocupación de que más de una válvula pueda estar afectada, es fundamental al integrar el plan de manejo, ya que la corrección única, puede ocasionar muertes

postoperatorias. En ocasiones, es difícil identificar lesión en una válvula distal, ya que las manifestaciones clínicas de la proximal las esconden, como es el caso de la regurgitación aórtica en pacientes con estenosis mitral.

Pueden existir varias combinaciones de afectación valvular múltiple, como por ejemplo estenosis mitral y regurgitación aórtica, estenosis mitral y estenosis aórtica, estenosis aórtica e insuficiencia mitral, regurgitación aórtica e insuficiencia mitral. En ocasiones, aunque afortunadamente rara vez, se ven afectadas al mismo tiempo la mitral, la aórtica y la tricúspide.

Enfermedades sistémicas que afectan a las válvulas cardíacas.

Envejecimiento.

“¿Que queda luego de la vida; la risa, la lluvia?”

Álvarez, MF.

Desde antes de nacer, hasta el último latido del corazón, aún después de que ha sucedido la muerte cerebral, las válvulas abren y cierran sin cesar mediante un movimiento de bisagra que sorprende por su resistencia. Al abrir el torrente sanguíneo pasa a alta velocidad literalmente “erosionándola” sin cesar, al cerrarse se golpean sus valvas entre sí y soportan gradientes de presión elevados. Se ha imaginado cuantas veces se abren y cierran esas pequeñas valvas en los 75 años de vida promedio del ser humano?

El envejecimiento en sí no es una enfermedad, es la *lenta transición hacia el infinito*, que se caracteriza por cambios sustanciales en todos los tejidos de la economía. En promedio, en las válvulas normales el paso del tiempo se empieza a notar por ahí de los ¡80 años!, pero en aquellos con la modificación bicúspide es más tempranamente (¿?) es decir entre las sexta y la séptima década de la vida. Las válvulas más dañadas son la mitral y la aórtica.

Parece ser que ese trabajo intenso, acaba por originar en ellas la presencia de proteínas no colágenas y de células inflamatorias y endoteliales, lo que da origen a un proceso degenerativo en los tejidos de soporte valvular. El depósito de calcio, puede ser en forma de pequeñas espículas o de grandes masas, que se extienden hasta formar un anillo que rodea a todo el aparato. Si el depósito es pequeño habitualmente no hay alteraciones hemodinámicas, sin embargo si es mayor, aparece regurgitación y en menor frecuencia estenosis.

Se considera que el mecanismo es bastante parecido al que ocasiona la calcificación de las placas de aterosclerosis, encontrándose en las válvulas afectadas monocitos, macrófagos, células semejantes a osteoblastos y algunas proteínas similares a la matriz ósea. En realidad no existe una clara explicación para este problema, sin embargo se puede considerar como un “marcador” para aterosclerosis y problemas cardiovasculares, particularmente enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidentes vasculares cerebrales, sobre todo si la válvula afectada es la aórtica. Se debe insistir en que aún hay duda si el mecanismo patogénico entre esta calcificación y la aterosclerosis es similar, pero lo que sí se puede concluir es que no sólo se parecen sino que coinciden con mucha frecuencia. Los pacientes con

insuficiencia renal terminal presentan estas calcificaciones a edades más tempranas, no sólo en sus válvulas nativas sino incluso en las bioprostésicas, considerándose que juega un papel importante el ambiente urémico, con hiperfosfatemia e hipercalcemia.

Fiebre reumática.

“Quien haya combatido la pobreza, sabe lo tremendamente costosa que es para el pobre”

J. Baldwin.

El *Streptococcus pyogenes*, grupo A de Lancefield (1895-1981), es un patógeno humano por demás versátil, capaz de ocasionar enfermedades banales y letales. Es difícil conocer con exactitud la cantidad de enfermos que en este momento padecen alguna infección por esta bacteria, sin embargo no sería exagerado señalar que en las regiones en donde se cuenta con estadísticas confiables, cada año hay algo así como 1.78 millones de nuevos casos, con una prevalencia anual de por lo menos 18.1 millones de enfermos y con más de medio millón de fallecimientos por alguna de las infecciones producidas por esta bacteria (fiebre reumática aguda, enfermedad reumática cardíaca, glomérulo-nefritis postestreptocócica e infecciones invasivas).

Sin contar los casos no registrados del África subsahariana ni de China, se calcula que anualmente se presentan 471,000 casos de fiebre reumática aguda de los cuales el 60% (282.000) desarrollarán enfermedad cardíaca reumática y morirán por esta causa entre 233,000 y 294,000 también cada año.

Se había considerado que la faringitis por las cepas reumatogénicas del estreptococo del grupo A, era la única responsable de la fiebre reumática aguda, sin embargo parece haber evidencia que no es así necesariamente, ya que entre los aborígenes australianos la faringitis no es frecuente, pero si lo son las infecciones de la piel (piodermia) por estreptococo del grupo A, y en ellos es extraordinariamente elevado el número de casos de fiebre reumática aguda, es más en los niños de estos grupos étnicos se aíslan de sus gargantas, más los estreptococos de los grupos C y G.

A pesar de toda la evidencia acumulada a lo largo de más de un siglo, aún no es posible establecer con certeza la patogénesis exacta de la fiebre reumática aguda en niños y su forma crónica en adultos. Se supone que existe un mimetismo molecular entre algunos componentes somáticos de *Streptococcus A*, como la proteína M antifagocítica, y los tejidos humanos, incluyendo el corazón, la sinovial y la neuronas de los ganglios basales del cerebro, lo que desencadena una reacción autoinmune ocasionada por la respuesta inmune IgG muy enérgica del huésped, contra la proteína de la superficie bacteriana, y que como ya se mencionó son semejantes molecularmente a algunas de las que se encuentran en los tejidos afectados. Esto genera una respuesta autoinmune local manifestada por carditis (pericarditis, miocarditis y endocarditis) afectando en orden de frecuencia a las válvulas mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar. Es muy típica la aparición de los cuerpos de Aschoff (1866-1942), que son colecciones submiliares de células y leucocitos, en los tejidos intersticiales del corazón.

Los focos inflamatorios sobre todo en las válvulas, pueden progresar a necrosis fibrinoide comprometiendo también a las cuerdas tendinosas en las cuales se asientan pequeñas vegetaciones a lo largo de los bordes de las comisuras. Cuando estos focos se organizan se produce fibrosis lo que a su vez lleva a la deformidad por engrosamiento y fusión de las valvas, así como engrosamiento con acortamiento de las cuerdas tendinosas. A partir de ahí se inicia la evolución de la enfermedad reumática del corazón con las repercusiones hemodinámicas ya descritas anteriormente.

Endocarditis infecciosa.

Se trata de una infección extraordinariamente grave, que actualmente se presenta en dos contextos, uno el de naturaleza comunitaria en la que las bacterias predominantes son los *Streptococcus*, y otro de naturaleza nosocomial, relacionada con procedimientos médicos en donde se aíslan más frecuentemente *Stafilococcus*. También se han relacionado con hongos y otras bacterias, pero en algunas ocasiones no es posible aislar al responsable.

Tres de cada cuatro pacientes con endocarditis infecciosa, tienen como antecedente la presencia de malformaciones congénitas cianógenas, así como de corto circuitos construidos para aliviarles, y otras deformidades menos graves, lesiones reumáticas, prótesis valvulares y cirugía cardíaca previa. Sin embargo, esta infección actualmente nos muestra otra cara, relacionada con “los tiempos modernos” que tienen que ver con el empleo de circulación extracorpórea, cirugía a corazón abierto, “parches” en los septos intercavitarios, hemodiálisis, canulación venosa central a largo plazo, marcapasos, cateterismo cardíaco, etc., es decir la endocarditis hospitalaria, la de las unidades de terapia intensiva y coronarias, así como de la radiología intervencionista intravascular. A ello se suma sin duda la de la tragedia social, que es el empleo endovenoso de drogas (con mayor afectación de las de las cavidades derechas) y la de una nueva realidad del desarrollo, que es una población más vieja, con cambios seniles de las estructuras endocárdicas.

Al invadir las bacterias al endocardio y a las válvulas cardíacas, se produce una infección muy virulenta que ocasiona necrosis y úlceras, que van seguidas de la aparición de *vegetaciones* de fibrina, bacterias, plaquetas y polimorfo nucleares, las que pueden ser escasas o abundantes, y comprometiendo a una o más válvulas. El daño es progresivo y en casos graves destruye rápidamente a la misma válvula, llegando a la insuficiencia cardíaca y al colapso circulatorio. Todo el complejo valvular se ve afectado, la extensión de la infección a los tejidos vecinos produce celulitis y abscesos; el reblandecimiento tisular ocasiona pseudo aneurismas. La ruptura de los abscesos a más de vertir al torrente sanguíneo pus y material necrótico, con la consiguiente predisposición a generar abscesos metastáticos que pueden ser únicos o miliares, también dejan cavidades llenas de sangre. La destrucción de los anillos mitral y pulmonar, ocasiona un desprendimiento parcial o total ventrículo-aórtico o atrio—ventricular, y si un absceso pasa de una cámara cardíaca a otra se forma una fistula, también se pueden abrir hacia el pericardio lo que es catastrófico. En la endocarditis de la aórtica, la invasión perivalvular se inicia con alguna frecuencia por debajo de las comisuras, de ahí la destrucción anular que se disemina alrededor

de la raíz por encima del septum interventricular, y debajo de la arteria pulmonar, lo que explica la relativa sencillez con que se forman abscesos perivalvulares.

Las vegetaciones se pueden desprender convirtiéndose en émbolos que hasta en un 50% afectan al SNC, particularmente en el territorio de la arteria cerebral media; si bien se da, la distribución en otras partes de la economía, puede pasar desapercibida clínicamente, aunque en se les encuentra hasta en el 65% de los casos casos de autopsia. No hay otro factor de predicción para que esto ocurra, que no sean los niveles séricos de proteína C reactiva elevados, y claro el que entre más grande sea la vegetación, mayor sea el riesgo de desprendimiento. Ahora sabemos que en drogadictos, las de origen fungoso y >2 cm, tienen muchas posibilidades de desprenderse.

Endocarditis trombótica no infecciosa.

Es el reflejo de una coagulopatía sistémica, que ocasiona la formación de vegetaciones *estériles* sobre las valvas y las comisuras, que están constituidas principalmente por plaquetas y trombina. No es rara su aparición en enfermos con linfomas, carcinomas pulmonares y gastrointestinales mucinosos; en esos casos se han denominado “marásmicas” (Gr. *marasmos* = muriéndose + *maranikos* = debilitándose). No producen reacción inflamatoria, ni destruyen al aparato valvular. Pueden formar parte del síndrome para neoplásico trombo embólico, o ser un componente del síndrome de hipercoagulabilidad. Desgraciadamente también se desprenden y ocasionan embolias.

Endocarditis del Lupus Eritematoso Sistémico.

Hasta el 76% de los pacientes con lupus, presentan compromiso valvular caracterizado por engrosamiento, vegetaciones y regurgitación (insuficiencia). Parece ser que la mitral es la más afectada, pero la aórtica, aunque con cambios menos severos también se compromete, al igual que las otras dos, pero en menor proporción. Las vegetaciones llamadas “*verrugosas*” no son de naturaleza infecciosa, se pueden localizar en ambas superficies valvulares, pero en la mitral predominan en la auricular y en la aórtica en la vascular. Son inmóviles y aunque con mucho menos frecuencia, llegan a ocluir el orificio valvular generando estenosis; la retracción es más común, y como ya se mencionó acaba generando regurgitación. Las lesiones resultan del acúmulo de complejos inmunes, mononucleares, fibrina y plaquetas y pueden embolizar principalmente hacia el cerebro. La afectación valvular es parte de la endocarditis de Libman-Sacks.

Enfermedad cardíaca carcinoide.

Cuando se presenta insuficiencia cardíaca, sin ningún otro antecedente, en un sujeto con lesión de la tricúspide, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que sea la manifestación local de una enfermedad sistémica, como es la enfermedad carcinoide. En este, el cuadro florido “típico”, se caracteriza por eritema, diarrea, bronco espasmo e inestabilidad hemodinámica, que es ocasionado por la secreción de varias sustancias vaso activas. Dado que hasta el 85% de estos tumores se encuentran en el aparato gastrointestinal, el retorno venoso hacia la porta hace que

se desactiven en el hígado, por lo que no se produce la sintomatología, a menos que existan metástasis hepáticas, y con ello las sustancias se “brinquen” la barrera metabólica de los hepatocitos. Otros se localizan en pulmones, piel y gónadas, y en ellos, el síndrome florido se presenta porque la sangre venosa de retorno, cargada con serotonina, histamina, prostaglandinas, kaliceína y bradiquinina no pasa por la glándula hepática.

Hasta el 56% de estos enfermos sintomáticos, tienen lesión cardíaca carcinoide, y las altas concentraciones de estos productos vaso activos en el corazón derecho explican las lesiones de la tricúspide (97%) y la pulmonar (49%). Las valvas están engrosadas, acortadas y funcionalmente con doble lesión, predominando la regurgitación sobre la estenosis. La válvula pulmonar engrosada, retraída e inmóvil igualmente presenta regurgitación y estenosis. Histológicamente se encuentran fibras de colágena, algo de músculo liso y depósitos de mucopolisacáridos.

Al pasar a través de la circulación pulmonar, las sustancias agresivas se inactivan, por lo que sólo llegan los metabolitos inocuos al corazón izquierdo, con menos posibilidad de lesionarlo, **a menos** que la concentración de las sustancias sea muy elevada en las venas pulmonares, como sucede en casos de tumor carcinoide pulmonar o que exista comunicación interauricular. La lesión en el corazón izquierdo se presenta en el 7% de los casos y de ellos el 95% se asocia a las dos excepciones mencionadas.

Parece ser que de todos los productos de los tumores carcinoides, la serotonina es la responsable de las lesiones cardíacas. Recientemente se ha demostrado la asociación de lesiones valvulares muy similares, en pacientes tratados con drogas derivadas de la ergotamina, particularmente para el manejo de migrañas y la enfermedad de Parkinson (1755-1824), así como con supresores del apetito como la fenilfluramina-fentermina y algunas yerbas chinas.

El manejo quirúrgico de la(s) válvula(s) dañadas, es una parte importante del abordaje integral a enfermos con síndrome carcinoide, en ocasiones es conveniente resolver primero el asunto hemodinámico y después atender el oncológico.

Pericardio.

Consiste de dos capas, una fibrosa, externa, parietal que es la primera que se observa cuando se abre el esternón, y una interna o visceral que está en íntimo contacto con el corazón, denominada epicardio el que tiene un espesor aproximado de entre 0.05 mm a 1 mm y está cubierto por células mesoteliales y lubricado normalmente por unos 20 a 25 ml de líquido aunque a veces pueden llegar hasta los 50 ml. Este líquido tiene la característica de que en condiciones normales, es rico en linfocitos, con niveles elevados de deshidrogenasa láctica y bastantes proteínas, lo que inhabilita a los criterios de laboratorio habituales empleados para diferenciar entre exudado y transudado. Como una característica particular esta capa visceral es más dura que la externa y se distiende menos, en consecuencia cuando hay alguna colección intra pericárdica, la externa dada su elasticidad puede expandirse moderadamente hasta que llega a su máxima distensión, a partir de este momento la interna se ve sometida a presión y al no ser elástica, aumenta la presión dentro del saco pericárdico y con ello impide la diástole normal, de inicio al corazón derecho

y después al ventrículo izquierdo (la aurícula izquierda casi es extrapericárdica), lo que ocasiona aumento en las presiones de llenado, disminución del gasto cardiaco y taponamiento o tamponade (Fr. *tamponner* detener, tapar, chocar).

Otra circunstancia íntimamente relacionada con la firmeza del saco pericárdico, es el hecho que el contenido, es decir el corazón, también puede crecer y toda proporción guardada al igual que el cerebro en la caja ósea craneal, se ve propenso en casos de dilatación súbita sobre todo del ventrículo derecho, a compresión extrínseca por esta membrana fibrosa, que como sucede en el infarto agudo del miocardio de ese ventrículo, cuyas paredes son normalmente más delgadas que su homólogo izquierdo, y no da más de sí, lo que genera desde el punto de vista hemodinámico, una situación similar al taponamiento o la pericarditis constrictiva.

Pericarditis y derrame pericárdico.

Es difícil separar a los procesos inflamatorios del pericardio de la colección de líquido dentro de su cavidad, porque aunque no necesariamente sinónimos, si se asocian en la mayoría de los casos ya que cualquier estímulo de alguna intensidad sobre esta estructura, desencadena una respuesta inflamatoria clásica ocasionando de acuerdo a su naturaleza, una colección serosa o purulenta (*pio pericardio*). Esto nos obliga a identificar dos problemas, uno que dió origen a la colección y otro, las consecuencias de su presencia sobre su contenido, cuya estructura que no tiene paredes de gran resistencia y que requieren de espacio a su alrededor para lograr un llenado adecuado durante la diástole. Como en el hemopericardio, si esto sucede lentamente, hay posibilidades de un pausado, aunque sostenido proceso de expansión que permite grandes volúmenes (hasta unos 500 ml), sin aumentar significativamente la presión en el interior, pero si es rápida como ya se señaló ocasiona taponamiento.

En muchas ocasiones no se puede explicar las causas de la pericarditis, y se le denomina idiopática (Gr. *idios* = por sí misma, separada + *pathos* = enfermedad), pero si se agotan todos los recursos clínicos, serológicos y citológicos, quizás la cifra aproximada de esta solo sea del 20%. En el 80% si se busca (cosa que no siempre se hace), se encuentra al agente causal. Es conveniente recordar que la enfermedad pericárdica metastasica es una de las causas más comunes.

El efecto mecánico del derrame es idéntico sea una colección serosa, purulenta, sanguinolenta o francamente hemática, pero la evolución, sus secuelas e incluso el cuadro clínico varían de acuerdo a su naturaleza. A su vez, el derrame puede ser lobulado o localizado, en cuyo caso ocasiona taponamiento “regional”.

La colección pericárdica es frecuente en enfermos con insuficiencia renal crónica, en la enfermedad mixta del tejido conectivo, en esclerodermia, en lupus eritematoso diseminado, polimiositis, en artritis reumatoide, en cáncer, tuberculosis, en traumatismo contuso de tórax, infecciones bacterianas, virales y por hongos, en carcinomatosis, linfoma, infarto del miocardio (síndrome de Dressler 1890-1969), posradiación, poscardiotomía, en miocarditis, etc., en fin se asocia a una gama muy amplia de procesos patológicos que habitualmente cursan con sintomatología propia, a veces con cierto tiempo de duración antes del compromiso pericárdico, el que o se complica al sumarse al cuadro las manifestaciones hemodinámicas

del taponamiento, o puede pasar desapercibido clínicamente y ser detectado incidentalmente por medio de estudios de gabinete o autopsia. Algunas alteraciones contiguas como procesos supurativos del tórax se pueden abrir hacia el saco y ocasionar taponamiento súbito por material purulento.

En los casos de traumatismos penetrantes directos o no penetrantes con ruptura de alguna cavidad, o de entallamiento de aneurismas posinfarto, el derrame es hemático, de instalación súbita que ocasiona un taponamiento tan repentino que puede matar a un paciente en poco tiempo, debiéndose tomar de inmediato, las medidas terapéuticas aún sin la confirmación por otros medios del diagnóstico, debiéndose tener en mente a la llamada triada de Beck (1894-1971), que consiste en baja de la presión arterial con elevación de la venosa y ruidos cardiacos apagados. También ayuda la identificación del llamado “pulso arterial paradójico” que es fisiológico, y consiste en la baja de la presión arterial durante la inspiración, siempre y cuando no exceda los 10 mm. de Hg. ya que de bajar más obliga a pensar en restricción miocárdica. La elevación de la presión venosa durante la inspiración espontánea, es un verdadero “pulso paradójico venoso” (signo de Kussmaul 1822-1902) y se llega a asociar a este problema.

La naturaleza del derrame determina en gran medida la evolución.

En el seroso, el contenido de material fibrinoide es importante ya que este puede ser degradado o bien organizarse; de suceder esto último, los depósitos sobre las superficies del saco rozan entre si y ocasionan el signo del frotamiento pericardico perceptible por auscultación, pero si se licua, el líquido separa a las superficies tersas, elimina ese dato y puede apagar los ruidos cardiacos.

En casos de piopericardio, el material purulento puede ser más o menos espeso y las superficies parecen un empedrado semejante al interior de un absceso, por las granulaciones rojizas que sangran fácilmente. Este pus se puede organizar y terminar en una masa “constringente” del corazón. Sucede con mayor frecuencia cuando es de origen tuberculoso o por hongos, incluso cursa con calcificaciones, y aunque hoy en día son infecciones más raras (¡pero no inexistentes!) son de tomar en cuenta en casos de pericarditis.

En ocasiones cuando el proceso infeccioso ha desaparecido, queda como secuela la formación de adherencias entre el pericardio parietal y el visceral, las cuales al igual que en las cavidades pleurales y la peritoneal, pueden ser laxas y escasas o muy densas y firmes (pericarditis adhesiva), que llegan a comprometer por medio de una verdadera cota, al funcionamiento del corazón. Igualmente el proceso inflamatorio, además de obliterar el interior del saco, se puede extender a las estructuras circunvecinas incluso adherirse tanto al esternón y a las costillas, que en cada contracción, “jala” la pared torácica y a veces es literalmente imposible liberarlo, para lo que se requieren grandes esfuerzos y experiencia del cirujano, concientes del gran riesgo que corre el enfermo. En los casos de esta pericarditis constrictiva o enfermedad de Pick (1867-1926), se establece un patrón de *llenado restrictivo* semejante al que se presenta en la enfermedad amiloidea. ¡Atención!, un cuadro clínicamente idéntico, se genera en la cardiomiopatía restrictiva, en la cual el ventrículo izquierdo está dilatado y con zonas amplias de lesión que generan una

alteración por *limitación miocárdica restrictiva* pero sin compromiso pericárdico, lo que evidentemente no se resuelve con drenaje.

En algunos casos, se forma un molde compresor de tejido fibroso que puede llegar a tener hasta un centímetro de espesor, con más o menos placas calcificadas llamado “concretio cordis” (L. *concretio* = concreción). Es la presentación más extrema de la pericarditis constrictiva e impide en extremo los movimientos cardiacos, por ello también se le ha denominado “global”.

El manejo de la pericarditis depende sobre todo de su origen, el de la colección en todos los casos evidentemente es el drenaje, que se puede efectuar por punción directa, con la colocación de un catéter intra pericárdico, con la pericardiotomía quirúrgica convencional o con técnicas de invasión mínima, pericardiostomía subxifoidea y en ocasiones con intervenciones apoyadas con circulación extracorpórea e instrumentos especializados. El drenaje puede ser suficiente, e indudablemente en casos de urgencia es indispensable, aunque generalmente se prefiere de forma definitiva la fenestración del pericardio parietal, recordando que realmente el término pericardiotomía es incorrecto toda vez que es imposible resecar todo el saco.

En ocasiones aunque se reabsorbe gran parte del derrame, en algunas zonas queda enquistado. También puede suceder que haya áreas de fibrosis densa, aún con el resto de la cavidad libre, lo que ocasiona, como secuela tardía del derrame, la ya mencionada pericarditis constrictiva regional, cuyas manifestaciones hemodinámicas están relacionadas con la zona que se ve restringida. En ocasiones sucede que sobre las canaladuras aurículo-ventriculares se forma un anillo fibroso constrictivo, que ocasiona dilatación auricular y de las cavas con ventrículos normales.

Con el advenimiento de los estudios fetales ecocardiográficos, se han podido detectar derrames pericardicos, los cuales a menudo están asociados a insuficiencia cardiaca congestiva, anomalías cromosómicas, malformaciones cardiacas, eritroblastosis fetal, y procesos infecciosos, aunque en algunas ocasiones no tiene significado patológico.

Quistes.

Son relativamente raros (1 en 100,000 individuos), la mayoría se originan en la embriogénesis a partir de células mesoteliales, pero muy ocasionalmente son adquiridos. Cursan sin manifestación clínica y son un hallazgo incidental. Se localizan principalmente (70%) en el ángulo cardio frenico derecho, el 20% en el izquierdo y los restantes en otras zonas; tienden a ser unilobulados.

Neoplasias primarias.

Muy raras, y pueden ser benignas como los lipomas, hemangiomas, teratomas y neurofibromas, o malignas como mesoteliomas (50%) o fibrosarcomas los cuales son muy graves.

Los mesoteliomas tienen a ser grandes, pueden llenar la cavidad pericárdica y con alguna frecuencia rodear al corazón aunque rara vez infiltran las profundidades del miocardio. Se parecen histológicamente mucho a los de la pleura, pueden ser

epiteliales, mixtos y sarcomatosos y a diferencia de los pleurales, rara vez se les puede asociar a exposición con asbestos.

Neoplasias secundarias.

Son mucho más comunes y la mayoría se originan del pulmón, mama, melanomas, linfomas o leucemias.

Enfermedades autoinmunes.

Afectan frecuentemente al pericardio y además del derrame, pueden ocasionar dolor, fiebre y disnea y otras manifestaciones sistémicas. Los padecimientos que le originan más frecuentemente son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso diseminado y la esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva).

Misceláneos.

Algunos medicamentos como la isoniazida e hidralazina, producen inflamación pericárdica que tiende a cursar con derrame muy abundante. En el hipotiroidismo no es raro encontrar más líquido intra pericardico que lo normal, el rara vez da problemas, y desaparece con el tratamiento hormonal.

También, se han comunicado casos de equinococosis pericárdica por *E.multilocularis* (enfermedad hidatídica).

Rara vez llega a haber ausencia congénita de una parte del saco, cuando sucede casi siempre es de lado izquierdo, aunque también puede faltar a la derecha, se asocia a menudo con otras malformaciones cardíacas, y a través del defecto se puede herniar una parte del corazón u ocurrir torsión de los grandes vasos, desde luego no es difícil imaginar lo grave de esta situación.

Vasos coronarios.

Es evidente que no son unos simples vasos, su función primordial de perfusión cardíaca, establece una serie de características anatómicas y fisiológicas muy especiales y desde luego de vital importancia, por las catastróficas consecuencias de una súbita alteración en la perfusión al miocardio, la que aún sin llegar a la necrosis, es capaz de perder su potencial contráctil segundos después de que se inicia la privación de oxígeno.

Anomalías anatómicas.

Durante mucho tiempo, la arteriografía fue el único elemento de análisis morfológico de la vasculatura coronaria, y si bien es cierto sigue siendo el “estándar” de oro para su estudio, no deja de tener riesgos, por lo que no se debe efectuar de manera rutinaria. El advenimiento de la eco cardiografía transesofágica y otros recursos de imagen no invasivos, ha permitido identificar anomalías que antes pasaban desapercibidas y de las que se sabía poco, en relación a su impacto sobre la irrigación cardíaca dividiéndose por ello, entre las que causan isquemia y las que no lo hacen.

Las que causan isquemia, ocurren de entre el 0.2 % al 1.2% de la población en general. Se deben sospechar cuando no exista otro dato que explique la isquemia

miocárdica, disfunción cardíaca, e insuficiencia cardíaca congestiva en niños y adolescentes, y no es un hallazgo fortuito en autopsias de sujetos de la misma edad que presentaron muerte súbita, ni en el 12% de los atletas que fallecen haciendo deporte.

La(s) *fístula(s) de las arterias coronarias* son relativamente raras, y comunican ya sea a una cámara cardíaca o alguna de las grandes estructuras vasculares, con alguna rama de este árbol arterial, predomina su apertura en orden decreciente al ventrículo derecho, a la aurícula de ese lado, a la arteria pulmonar y en mucho menor proporción al ventrículo izquierdo y a la cava superior. En algunas ocasiones se asocian a otras malformaciones cardíacas, pueden ser únicas o múltiples, llegan a presentar aneurismas los que se llegan a romper, además se asocian a endocarditis bacteriana y aunque muchas son asintomáticas, pueden causar isquemia aguda del miocardio y cortocircuito de izquierda a derecha. Su manejo ha sido quirúrgico, actualmente se pueden reparar mediante catéter.

Las *estenosis* o atresia de alguna rama, obliga a que se desarrolle circulación colateral que llega a ser suficiente para actividades normales, pero insuficiente durante el esfuerzo. No es un acontecer frecuente, y se le asocia entre otras, a varias enfermedades como la calcificación coronaria y la estenosis supra-avalvular aórtica.

El *origen anormal* de la coronaria izquierda desde el seno de Valsalva anterior (o derecho), le obliga a pasar entre los troncos aórtico y pulmonar para llegar al canal atrio ventricular. Es la anomalía más identificada entre deportistas jóvenes que fallecen súbitamente. Esto se explica porque la respuesta fisiológica al ejercicio ocasiona la expansión de los troncos de ambas arterias, lo que comprime tanto al ya de por sí deforme ostium coronario que se presenta en estos casos como una hendidura estrecha, como al mismo vaso.

La disminución del aporte de oxígeno combinado con el incremento en la demanda durante el ejercicio puede ocasionar isquemia intensa que desencadena arritmia ventricular y muerte repentina. La mayoría de los portadores, son asintomáticos y rarísima vez tienen antecedentes de síncope, palpitaciones o disnea, sin embargo si se identifican deberá pensarse en la posibilidad de su corrección quirúrgica.

Es fácil entender porque el origen de la *coronaria izquierda* a partir de la *arteria pulmonar* es un asunto serio. Los portadores presentan insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica y entre el 75% y el 85% de ellos no llegan a la adolescencia y los que lo logran cursan con angina, arritmias, insuficiencia cardíaca y regurgitación mitral, ocasionada por el “remodelado” ventricular izquierdo, debido a la isquemia crónica. La revascularización corrige el problema de perfusión lo que basta para resolver la alteración valvular.

Las no isquémicas, en general son variantes del origen aórtico de los vasos coronarios, pero generalmente no cursan con hipo perfusión lo que les hace inocuas.

Aterotrombosis.

Aunque desde el punto de vista de su etiología, la aterosclerosis y la trombosis sean diferentes entre sí, son francamente interdependientes, por ello se emplea el

término “aterotrombosis” que incluye desde el proceso inicial que da origen a la lesión ateromatosa hasta su consecuencia tardía y catastrófica que es la trombosis del vaso coronario.

Actualmente, se considera que la génesis de la placa de ateroma se debe a un proceso inflamatorio que no sólo compromete a las células endoteliales y de músculo liso intrínsecas de la pared arterial, sino a los leucocitos de la sangre es decir a células T y a los macrófagos, que son fundamentales para desencadenar la aterogénesis, y más tarde desestabilizar a la placa, participando en ello ambas vías de la respuesta inmune, la innata y la adquirida.

A la aterosclerosis hay que considerarla como una enfermedad sistémica, a la que se trata de oponer el endotelio por medio de la producción de vaso dilatadores, como el óxido nítrico y vaso constrictores como la endotelina-1. Cuando algo no va bien con ese endotelio, quizá por alguna alteración genética, se desencadena el lento pero irreversible inicio de disfunción endotelial, que reduce la disponibilidad de las sustancias vaso activas mencionadas, activándose mecanismos como el regulado por el factor nuclear- κ B que es fundamental en la transcripción de varios genes pro inflamatorios que ocasionan la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión y enzimas, lo que en casos como la hiperlipidemia, favorece la adhesión de los monocitos y las plaquetas.

La aterosclerosis, se caracteriza por engrosamiento de la íntima ocasionado por acúmulo de células y lípidos, esto último por una pérdida del balance entre el ingreso y el egreso. La lesión endotelial temprana que se llega a encontrar hasta en el 45% de los niños de 8 meses, es un acúmulo microscópico de macrófagos “espumosos” que contienen en su interior gotas minúsculas de lípidos. En la pubertad se identifica un patrón más organizado de capas de los mismos macrófagos espumosos, que además se acompañan de células musculares lisas y que igualmente contienen dentro de sí gotitas de lípidos, las cuales también se hallan dispersas en la matriz extracelular. La lesión preateromatosa tiene acúmulos marcados de lípidos extracelulares entre las capas de músculo liso, y además de los macrófagos espumosos, se identifican otros que no lo son. Más adelante los depósitos de lípidos tienen a unirse y coexistir con alteraciones de la estructura de la íntima, seguidas de lesiones más avanzadas denominadas *fibroateromas*. en los que encuentran células de músculo liso, depósitos de colágena y calcio, además de macrófagos y linfocitos T. Esas lesiones tempranas no causan obstrucción al flujo sanguíneo, porque hay remodelado compensatorio de la pared vascular. Curiosamente, el 60% de las lesiones culpables de síndromes coronarios, solo son moderadamente estenosantes, lo que hace que en ocasiones no se puedan detectar por angiografía.

A pesar de que todas las placas ateroscleróticas se forman siguiendo el mismo proceso fisiopatológico, realmente son heterogéneas en su comportamiento y la llamada placa de alto riesgo en cada lecho vascular es distinta, siendo más importante su composición y vulnerabilidad, que el tamaño de la lesión o el grado de estenosis, en relación a su probabilidad disruptiva, que es el detonador de la formación aguda de trombos, ya que este suceso es diferente, por ejemplo, en el árbol coronario que da inicio a un cuadro agudo, en comparación con las arterias carótidas en donde esto es menos importante. En casos de isquemia y gangrena en

las extremidades inferiores, la trombogenicidad parece ser más importante que la ruptura de la placa. En el sistema coronario, las placas con más posibilidades de romperse, son las blanduzcas que contienen en su centro mayor cantidad de lípidos (>40%), además de una cubierta fibrosa y muchas células inflamatorias.

Los monocitos y los macrófagos realmente son la clave del desarrollo de las placas vulnerables. Los macrófagos producen varios factores como de crecimiento, mitogénico, pro inflamatorio y lítico, que hacen que evolucione desfavorablemente la lesión aterosclerótica. Los elementos que intervienen en su vulnerabilidad, son la tensión (stress) a la que está sometida la capa fibrosa, sus características particulares como localización, tamaño y consistencia y desde luego, las peculiaridades del flujo sanguíneo.

Sin embargo la disrupción de la placa no obedece únicamente a un hecho mecánico. Como se ha señalado anteriormente, el factor determinante *es la inflamación*, cuyas células se aíslan de estas lesiones, y que se caracterizan porque son capaces de degradar la matriz extracelular, mediante las enzimas proteolíticas que secretan como las metalo proteinazas, con lo que se debilita la cubierta fibrosa, se inhibe la remodelación vascular y la migración de células musculares a través de la membrana basal.

Al romperse la placa, su centro rico en lípidos, que es altamente trombogénico y abundante en macrófagos y factor tisular, se pone en contacto con el flujo sanguíneo, lo que “dispara” la activación de la cascada de la coagulación, con generación de trombina y la formación de un trombo rico en plaquetas ya que existe mucho tromboxano A2 en el árbol coronario enfermo, lo que lleva al cuadro isquémico agudo cuya gravedad dependerá de su tamaño y estabilidad.

A diferencia de las placas coronarias que son muy trombóticas, las carotídeas son altamente estenosantes, ricas en tejido fibroso, y propensas a formar hematomas intramurales o disección de sus paredes. Las placas de la aorta torácica, contienen una proporción elevada de lípidos extracelulares, y se caracterizan por mayor cantidad de macrófagos que de células de músculo liso. Las de las arterias de los miembros inferiores, son además de estenosantes, muy fibrosas, sin embargo a diferencia de las aórticas, estas requieren de hipertrombogenicidad de la sangre para ocluirse, lo que explica el porque están muy propensos a este problema, los fumadores, diabéticos y portadores de dislipidemias, de quienes se sabe, cursan con un estado pro trombotico.

Hasta en una tercera parte de los enfermos con enfermedad cardiaca aguda, sobre todos los que presentan muerte súbita, no se identifica ruptura de la placa y lo único que se encuentra es una erosión superficial sobre una placa fibrosa y estenosante. En estos casos la formación del trombo se explica por un estado hipertrombogénico desencadenado por factores sistémicos como la elevación de las lipoproteínas de baja densidad, colesterol, hiperglicemia y el uso del tabaco.

De todo lo anterior, se puede desprender la siguiente ecuación: placa vulnerable+ sangre hipercoagulable = paciente potencialmente grave.

Desde hace más de 150 años, a partir de von Virchow(1821-1902) y Rokitansky (1804-1878) se ha tratado de explicar el porque de la lesión ateromatosa,;actualmente se cuenta con nuevas hipótesis sobre su origen, siendo indispensable entender que

seguramente se trata de una patogénesis multifactorial en la que juegan un papel importantísimo, algunos códigos genéticos, la inflamación, la respuesta inmune protectora, los problemas del metabolismo de los lípidos y otros factores de riesgo como el tabaquismo, la diabetes y la insuficiencia renal.

Enfermedad isquémica del corazón.

Se presenta cuando se rompe el balance entre la perfusión y la demanda de oxígeno por el tejido muscular cardíaco. Desde luego la irrigación no sólo oxigena, también lleva hacia la célula miocárdica sustratos y remueve metabolitos, lo que le diferencia de otras circunstancias como la anemia extrema, la cianosis congénita o la enfermedad pulmonar grave, en las cuales, la perfusión es adecuada aunque la entrega de oxígeno se ve disminuida, de ahí que la gran mayoría de lesiones isquémicas se asocien a trombosis de algún segmento del árbol coronario, existiendo algunos otros factores que predisponen como la hipertrofia de las paredes ventriculares o hipotensión arterial severa que disminuye la perfusión, la cual debe recordarse, se da a diferencia del resto de las áreas corporales, durante la diástole.

No deja de ser una enfermedad aún con grandes secretos, como por ejemplo el hecho de que en algunas personas mayores totalmente asintomáticas se encuentra un sistema coronario literalmente estenosado, y hay jóvenes con lesiones casi imperceptibles que mueren súbitamente. Ya se discutió anteriormente el papel de la aterotrombosis, debiéndose recordar la interacción entre la inflamación, la estenosis coronaria, la ruptura de la placa y la presencia intraluminal de un trombo rico en fibrina y plaquetas.

Los llamados *síndromes coronarios* son variantes clínicas y anatomopatológicas del mismo problema, que se extiende desde la isquemia transitoria hasta la necrosis irreversible. Es muy conveniente recordar que la manifestación inicial en algunos enfermos es el infarto agudo, y que otros cursan muchos años con angina estable sin ningún problema necrótico. Aun está en el aire la pregunta ¿Qué determina esto?, desgraciadamente la respuesta definitiva, como el aire, aun se nos escapa.

La *angina estable* o angina pectoris clásica, obedece a una lesión estenosante que en condiciones de mayor demanda no permite el paso del flujo requerido para evitar la isquemia. (angustia, ejercicio, emociones). No hay lesión tisular miocárdica, ni existe correlación con lo extenso de la enfermedad coronaria, responde habitualmente al tratamiento vasodilatador (nitroglicerina).

Existe la llamada *angina variable* (Printzmetal 1908-¿?), que se presenta en reposo cursando, en algunas ocasiones, sin evidencia angiográfica de estenosis, pensándose que obedece a espasmo coronario. En estos pacientes, se han encontrado cifras elevadas de serotonina y de monocitos.

La *angina inestable* que se presenta aún en reposo y tiende a ser más prolongada que la anterior, se ocasiona por una marcada disminución de la irrigación miocárdica, ocasionada por estenosis coronaria acentuada por la formación de un trombo, que no ocluye totalmente la luz del vaso y que resulta de la ruptura de la placa. Las plaquetas liberan tromboxano A que al ser vasoconstrictor, influye también en el grado de isquemia, las concentraciones de factor tisular también están elevadas, sobre todo en el componente celular de la placa, pero curiosamente no en su núcleo,

es posible que también exista embolismo distal. No se encuentra lesión necrótica demostrable, pero debe considerarse como un problema que precede al infarto y como tal debe manejarse, recomendándose la angiografía y dependiendo de los hallazgos, la angioplastia.

El *infarto agudo* se caracteriza por la necrosis isquémica del miocardio. Se llama transmural cuando se extiende a todo, o a la mayor parte del espesor de la pared ventricular, irrigada por una arteria coronaria ocluida totalmente por un trombo permanente. Cuando la necrosis sólo abarca al subendocardio, que es la zona con menor irrigación y más profunda de la pared ventricular y en consecuencia una *zona de riesgo*, se le clasifica como no transmural, y parece ser que obedece a una oclusión coronaria súbita por un trombo, que desaparece rápidamente restituyéndose la circulación antes de que se comprometa el espesor total. Este tipo de lesión, también se encuentra cuando el infarto obedece a hipotensión severa y prolongada, pero en ellos, es más extenso y tiende a abarcar a más de un territorio coronario. El tejido muscular muerto, desencadena respuesta inflamatoria aguda, seguida de la remoción del tejido necrótico por los macrófagos, seguida de la aparición de tejido de granulación y posteriormente la presencia de tejido cicatrizal. Actualmente la mayoría de los pacientes que sobreviven a la fase aguda, se manejan con reperfusión con alguno de los recursos disponibles.

Después de un infarto, nada vuelve a ser igual. El paciente siempre tendrá presente esta desagradable experiencia, pero además hay complicaciones posteriores relacionadas con la zona y lo extenso de la lesión. Por ejemplo la necrosis en la cercanía del haz de His (1863-1934), desencadena bloqueo cardiaco, igualmente se presentan disfunción contráctil y arritmias que son las responsables de la mayoría de los decesos.

La zona de necrosis se puede romper hasta en el 4% de los casos entre el quinto y séptimo día pos infarto. Las zonas más susceptibles de esta complicación en orden decreciente son la pared libre del ventrículo izquierdo, el septum interventricular y el músculo papilar. Es relativamente sencillo imaginar lo que sucede; en el primero ocurre hemopericardio masivo y taponamiento mortal, en el segundo se establece de un corto circuito izquierda-derecha, y en el tercero hay regurgitación mitral importante. Curiosamente, el manejo trombolítico, ha predisuesto a la aparición de estos problemas varios días *antes* que la evolución natural, pero indudablemente se han abatido, en general, el número de pacientes que les llegan a padecer, siendo un factor determinante de ello, la reperfusión por medio de maniobras percutáneas, que ha reducido estas cifras drásticamente.

En algunas ocasiones, debido a que existen algunas adherencias, la ruptura del ventrículo no es explosiva, ya que evitan que esto suceda, dando lugar a una ruptura "controlada" que da origen a un *falso aneurisma*, llamado así porque su pared no tiene miocardio, solo epicardio que está adherido al pericardio parietal. Comunica libremente con la cavidad ventricular, a menudo contiene trombos, y claro muchos "explotan" lo que constituye un verdadero peligro de muerte. Otras veces, aunque más rara vez, se presenta una variedad llamada aneurisma *subepicárdico* que también comunica con la el ventrículo, pero en el cual su pared es epicardio y una fina capa de miocardio, existiendo un interrupción abrupta del miocardio a su

entrada, en donde se identifica la boca y al cuello generalmente estrecho de esta formación. Puede romperse tanto en la fase aguda como en la crónica y se asocian a insuficiencia cardíaca congestiva, regurgitación mitral y arritmias ventriculares lo que obliga al tratamiento quirúrgico temprano.

Ya se mencionó la pericarditis pos infarto, la cual también casi ha desaparecido con los tratamientos disponibles en la actualidad.

La *expansión del infarto*, se asocia a dilatación ventricular progresiva y disfunción contráctil, tiene un mal pronóstico. Está relacionada al remodelado miocárdico pos infart, y se encuentra asociado con expresión genética y cambios moleculares, celulares e intersticiales en los cuales se involucran los monocitos. El proceso afecta además del miocardio, al intersticio, los fibroblastos, la colágena y la vasculatura coronaria y es, sin importar los intentos de revascularización ni de prevención de otros infartos, literalmente inexorable una vez que comienza.

El aneurisma verdadero es una complicación tardía y sus pared está constituida por miocardio. Obviamente se dilata paradójicamente durante la sístole, rara vez se rompe y puede albergar trombos.

Arteritis coronaria.

Las coronarias al igual que otras arterias de la economía, se pueden ver afectadas por enfermedades inflamatorias sistémicas tales como la enfermedad de Kawasaki, los síndrome de Churg-Strauss y Behcet, la artritis reumatoide, la tuberculosis, la sífilis y hay casos de autoinmunidad a la proteína 65 del golpe de calor. La disección de las capas de estos vasos debe tenerse en consideración dentro de las causas de muerte súbita, particularmente en mujeres (85%) y entre ellas, las que se encuentran dentro de los tres meses posteriores al parto (35%).

La arteria más afectada es la coronaria izquierda principal o la izquierda anterior descendente. La infiltración eosinofílica, se ha descrito como componente de enfermedades que cursan con arteritis, y están asociadas a problemas alérgicos de larga evolución, como es el caso de la angitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg 1910-¿?—Strauss 1913-1985). En la panarteritis nodosa la vasculitis coronaria ha causado casos de angina y muertes por infarto del miocardio. Ocasionalmente las arterias presentan dilataciones aneurismáticas. La arteritis coronaria eosinofílica, se asocia frecuentemente, pero no siempre, a problemas de asma y alergia, y existe una alta posibilidad de disección arterial debido a la profusa infiltración por eosinófilos, que liberan metaloproteinasas y sustancias citotóxicas. La arteritis de Takayasu (1860-1938), la de la enfermedad reumática y la de células gigantes son otras variedades que afectan a este y a otros territorios arteriales.

Lesiones del miocardio

Tumores.

Como en otros sitios, pueden ser primarios y secundarios.

Los primarios son raros, en autopsias se les encuentra entre el 0.001% al 0.030%. Tres cuartas partes son benignos y la mayoría de estos son mixomas,

seguidos de lipomas, fibroelastoma papilar y rabdomiomas. Los malignos ocupan la cuarta parte restante y predominan los sarcomas (95%) y linfomas (5%).

Lesiones benignas.

Casi todos los *mixomas* son intra auriculares, 75% en la izquierda y 20% en la derecha, por ello pueden obstruir el retorno venoso sistémico o pulmonar e impedir el funcionamiento adecuado de las válvulas. Así mismo embolizan periféricamente y a veces el paciente cursa con fiebre, pérdida de peso, anemia y leucocitosis. Hay predisposición familiar, es mas frecuente en jóvenes y rara vez pueden coexistir con otras lesiones extracardiacas, constituyendo una alteración familiar de neoplasias múltiples que se asocian a pigmentación y mixomas cutáneos denominado complejo de Carney (1934-), que setransmite como autosómico dominante y es ocasionado por mutaciones del gene *PRKARIA* que normalmente es supresor tumoral. Existen algunas variantes del fenotipo, y se han identificado otras alternativas genéticas de la génesis tumoral cardiaca, incluyendo mutaciones del gen *MYH8* que codifica la miosina perinatal. Puede ser una masa blanda y gelatinosa o firme con superficie turgente apelonada. Al corte se identifican zonas mixoides con algunas regiones quísticas, algunos tienen calcificaciones y zonas de osificación.

El *fibroelastoma* papilar, se localiza sobre el endocardio valvular de la aórtica y la mitral, seguidos de la pulmonar y el endocardio. Al fragmentarse, originan émbolos, algunos de los cuales pueden entrar a las coronarias ocasionando muerte súbita, lo que también llega a ocurrir cuando se prolapsan al ostium coronario.

Los *rabdomiomas* son muy comunes en menores, y se caracterizan por masas múltiples murales, las que se identifican por ecocardiograma y a veces se asocian a la esclerosis tuberosa. Están compuestos de células que semejan miocitos alterados.

El *fibroma* cardiaco es una neoplasia congénita, por ello evidentemente es propio de niños, el 30% de ellos son menores de 1 año. Las lesiones son semejantes histológicamente a los de otras partes del cuerpo.

Los *hemangiomas* son tumores vasculares raros (2%). Se pueden originar del epicardio, del miocardio y también se hallan en el interior de las cavidades cardiacas. Afectan más frecuentemente a varones en la cuarta década de la vida. Existe una variedad con un patrón histológico uniforme con espacios vasculares cavernosos y un componente mixoide, y otra que es infiltrante en la cual las arterias displásicas infiltran al miocardio coexistiendo con zonas de hemangioma capilar e infiltración grasa.

La *hipertrofia lipomatosa* del septum interauricular, se caracteriza por hiperplasia de células adiposas, y se asocia al paso de los años y la obesidad, a menudo se diagnostica como lipoma, pero contiene una mezcla de tejido adiposo y músculo.

Los *lipomas* son relativamente frecuentes (8% al 12%). La mayoría son extramiocárdicos o subpericárdicos y pueden comprimir a una coronaria y cursar con angina, pero los hay subendocárdicos.

El *tumor quístico del nódulo atrioventricular*, es una rara lesión quística de 2 a 6 mm de diámetro, que se haya en en a base del septum auricular. Generalmente se le descubre a finales de a tercer década de la vida y es más frecuente en mujeres (3:1).

Puede ser congénita, y las paredes contienen tejido conectivo fibroso, que presenta focos de inflamación, y está cubierta por una capa de células epiteliales cuboides. El contenido es un material hialino eosinofílico. Se insiste en lo poco frecuente, pero son de temer porque pueden ocasionar muerte súbita de causa inexplicada, ya que genera trastornos del ritmo cardíaco. El mesotelioma epiteloide, una variedad maligna es extremadamente raro.

Lesiones malignas.

Los *sarcomas* cardíacos son excepcionales, pueden presentarse en cualquier parte del corazón y dentro de sus variedades se encuentran angiosarcomas (37%), indiferenciados (24%), histiocitoma maligno 11%-24%, leiomioma (8%-9%) y osteosarcoma (3%-9%).

El *linfoma cardíaco* primario es aún más raro, aunque parece ir en aumento por la mayor frecuencia de problemas linfoproliferativos relacionados con el virus Epstein-Barr en pacientes con SIDA. Se presenta como una infiltración difusa del miocardio e histológicamente abarcan toda la gama de proliferación de las células B incluyendo los inmunoblásticos, foliculares, de células grandes y la variedad de Burkitt. Un hecho interesante, es el que los linfomas en cualquier parte del organismo, son mucho más frecuentes en sujetos sometidos a trasplante cardíaco y pulmonar que al renal.

Neoplasias secundarias

Las metástasis son entre 100 y 1000 veces más comunes que los primarios, y los tumores que las originan se pueden dividir en aquellos raros o poco frecuentes pero que tienden a dar con cierta frecuencia metástasis cardíacas, como lo hacen el melanoma maligno, los de células germinales y el timoma. Otros que si bien son frecuentes, rara vez se complican con estos implantes secundarios, entre los que se encuentran el cáncer de estómago, hígado, ovario, colon y recto. Además, hay algunos que siendo bastante comunes rara vez dan este tipo de lesiones, como es el caso del carcinoma de cérvix. Los tumores carcinoides también llegan a cursar con implantes cardíacos, sin embargo son poco frecuentes.

Las células malignas llegan al corazón por infiltración directa, por vía sanguínea o linfática y por extensión intracavitaria a través de la vena cava inferior y algunas veces por las venas pulmonares.

Cardiomiopatías.

En este apartado se incluyen a las enfermedades intrínsecas del músculo cardíaco, excluyéndose las lesiones malignas o aquellas que han resultado de complicaciones por patología coronaria (70%), valvular e hipertensión arterial. Existen por lo menos otras 40 causas, en las cuales la etiología es diferente con pronóstico y tratamiento distintos. Un buen número se siguen considerando como *idiopáticas*, a pesar de contar con biopsia y estudio genético.

Clasificar a las cardiomiopatías ha resultado un tanto complicado, pero la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad y Federación Internacional de Cardiología ha propuesto una clasificación basada en la fisiopatología dominante.

La *cardiomiopatía hipertrófica* cursa con hipertrofia del ventrículo izquierdo, a menudo con compromiso asimétrico del tabique interventricular, y con buena o incluso aumentada función contráctil, por lo menos hasta antes de que la enfermedad haya avanzado demasiado.

La *cardiomiopatía dilatada* constituye la mayoría de los casos y como su nombre lo dice, se caracteriza por dilatación ventricular, defunción contráctil y a menudo insuficiencia cardíaca congestiva.

Se denomina *cardiomiopatía restrictiva*, a la que cursa con problema de llenado diastólico e incluso en ocasiones con cicatrices ventriculares. Es la forma menos común.

Dado que ni así es posible incluir a todo los casos, se incluyen como *cardiomiopatía específica*, a los padecimientos que afectan al miocardio de una manera particular o que son componente de una enfermedad sistémica; antes se les denominaba “*enfermedades específicas del músculo cardíaco* y se mencionan en los apartados específicos de las mismas.

Cardiomiopatía hipertrófica.

La “hipertrofia asimétrica del corazón” descrita en 1958, introdujo uno de los temas más importantes de la cardiología moderna y le atañe hoy en día no sólo los clínicos y los cirujanos, sino que compromete a los biólogos moleculares y a los genetistas ya que tiene una clara etiología genética y hereditaria. Puede manifestarse clínicamente desde la infancia hasta la senectud (>90 años) y desgraciadamente es también una causa de muerte súbita, particularmente en jóvenes y atletas bien entrenados. Se presenta en 1 de 500 individuos de la población en general, si se considera por ejemplo que la China continental tiene 1.3 billones de ciudadanos, esta lesión es un verdadero problema de salud en ese país. Se hereda con un patrón autosómico dominante con expresión variable, y obedece a la mutación de cualquiera de los 10 o 12 genes que codifican a las proteínas de la sarcomera cardíaca, lo que explica porque es tan heterogénea en sus características fenotípicas y genotípicas. Sin embargo aún no se puede explicar porque esta enfermedad de la unidad contráctil de las miofibrillas, causa hipertrofia ventricular izquierda, el porque en muchos casos es asimétrica afectando frecuentemente al tabique interventricular, porque en los orientales tiende a localizarse en el ápice cardíaco, porque a veces sólo afecta un segmento y para acentuar el problema *porque* solo pocos individuos presentan una variedad totalmente simétrica. (¿10%?).

La arquitectura del ventrículo en estos casos, está “desorganizada”, con miocitos hipertrofiados, formas bizarras y múltiples conexiones intercelulares, lo que le da una apariencia caótica. Son varias las zonas afectadas del ventrículo izquierdo, y hasta en el 33% de los casos predomina en el septum. En algunas ocasiones existe obstrucción al vaciamiento del ventrículo por una zona de hipertrofia, pero en general esto no es muy frecuente. Las arterias intra murales, tienen paredes gruesas con colágena en la media y la íntima, que recuerdan a las típicas de las enfermedades de “pequeños vasos”, que seguramente explica los brotes de isquemia miocárdica que mata a los miocitos, y genera una respuesta cicatrizal diseminada, lo que apoya la idea de que la isquemia tiene mucho que ver con la insuficiencia cardíaca y los

fallecimientos. Lo curioso, es que estos cambios no sólo se encuentran en las zonas hipertrofiadas, ya que se llegan a identificar en las aparentemente “normales” lo que seguramente contribuye a la isquemia y la función diastólica comprometida. Lo más seguro es que la tremenda desorganización celular, la gran cantidad de tejido cicatrizal en el miocardio y el acúmulo intersticial de colágena, actúan como sustratos “arritmogénicos”, lo que predispone a la inestabilidad eléctrica que pone en peligro la vida, sobre todo si se asocian factores extrínsecos como hipotensión sistémica o ejercicio extremo entre otros.

La gran hipertrofia del ventrículo izquierdo ocasiona llenado diastólico insuficiente. También se asocia a crecimiento de la aurícula derecha explicado por varias razones, entre otras la elevación de la presión dentro del ventrículo por la disfunción diastólica, que ocasiona remodelación de la aurícula. Cuando esta fibrila se forma un trombo intracavitario embolígeno, y es responsable de la temible complicación que es la embolia cerebral.

En conveniente efectuar revisiones por lo menos cada 5 años, de los familiares en primer grado de los pacientes que le padecen. El método más efectivo para hacer el diagnóstico, es el análisis del ADN para identificar los genes mutantes, lo que desde el punto de vista técnico no es tan fácil de realizar. También se demuestra la zona afectada por medio de eco cardiografía bidimensional y resonancia nuclear magnética. (RNM)

Cuando la insuficiencia cardíaca es refractaria a tratamiento, y se trata de un caso con obstrucción, se puede recurrir a la miotomía—miomectomía, para reseca por lo menos unos 5 grs. del septum hipertrofiado, actualmente se ha introducido la alcoholización mediante catéter de la zona escogida, y en casos específicos trasplante cardíaco.

Cardiomiopatía dilatada.

Es dentro del grupo, la más común y origina hasta el 60% de los casos de insuficiencia cardíaca. Su morbimortalidad es aun hoy día elevada.

Se trata de un padecimiento genéticamente heterogéneo de patogénesis múltiple. En un número importante de casos se encuentran autoanticuerpos órgano-específicos y elaboración de citoquinas citotóxicas, lo que habla de un fenómeno autoinmunológico que contribuye al inicio o al progreso de la enfermedad. Más aún en hasta entre el 20% y el 30% de los casos se identifica ocurrencia familiar, habiéndose identificado autoanticuerpos y niveles anormales de citoquinas en parientes de primer grado, lo que sugiere el compromiso de las inmunidades humoral y celular que se alteran desde etapas tempranas del problema. En consecuencia, toda esta evidencia obliga a pensar que los factores genéticos juegan un papel importante como adyuvante al incrementar la susceptibilidad a factores ambientales o como determinantes de los cambios funcionales y estructurales que caracterizan a la expresión fenotípica de la enfermedad.

En muchas ocasiones no se sabe que ocasiona esto (idiopática), y en otros se asocia a causas bien definidas como miocarditis o la acción de sustancias tóxicas.

Los corazones afectados están crecidos y son más pesados, caracterizándose por dilatación tanto de las aurículas como de los ventrículos, pero con espesor

variable de las paredes y habitualmente sin compromiso valvular. Histológicamente a diferencia de la hipertrofica, no se identifica algo muy característico, si acaso algunos miocitos hipertrofiados y algo de fibrosis ocasional, pero ni con mucho están en relación con la gravedad clínica ya que sin explicación alguna, de insuficiencia cardiaca compensada, puede convertirse en mortal; ocasionalmente aparece arritmia. Dado a que es una enfermedad que predispone a la formación de trombos intra cardiacos (más en el ápex ventricular) siempre existe el peligro de embolismo. Además de manejo médico se ha empelado la ventriculectomia parcial izquierda y el trasplante cardiaco.

Una variante es la cardiomiopatía asociada al embarazo, se le denomina del *periparto* ya que se incluyen aquellas que aparecen durante el último mes del embarazo, o durante los cinco meses siguientes al parto sin que exista causa alguna que pueda explicar la insuficiencia cardiaca. No es muy frecuente, se presenta de entre 1 en 3,000 a 1 en 15,000 nacidos vivos. Tiende a afectar a parturientas mayores, obesas, múltiparas y con embarazos gemelares. No se conoce la causa a pesar de que se ha tratado de explicar de múltiples formas. Un hecho curioso desde luego es el que en los embarazos subsecuentes se vuelve a presentar disfunción ventricular. En general el pronóstico es mejor, pero siempre existe el riesgo de muerte súbita.

Cardiomiopatía restrictiva.

Este es un problema que cursa con insuficiencia cardiaca congestiva y cavidades ventriculares normales o casi normales, lo que también se aplica a la sístole; existe dilatación biauricular y elevación en ambos ventrículos de la presión al final de la diástole, aunque más moderada en el derecho, lo que le diferencia de la pericarditis constrictiva en la cual las presiones diastólicas son iguales en ambos ventrículos. En los niños sin duda es mucho más grave que en los adultos y cursa con gran mortalidad. Generalmente es de naturaleza idiopática, aunque puede ser un componente de alteraciones bien definidas del miocardio como es la amiloidosis o las enfermedades que afectan al endocardio.

Las paredes ventriculares se vuelven poco elásticas, su rigidez impide un llenado adecuado, lo que también ocasiona la pericarditis constrictiva, con la que hay que hacer el diagnóstico diferencial. En la variedad idiopática en el miocardio se encuentra mucha infiltración fibrosa y en el endocardio bastante tejido cicatrizal; también hay hipertrofia de los miocitos.

Cuando es por causa definida, es posible identificar por ejemplo amiloide, u otros datos que permiten hacer una clasificación específica a través de la biopsia, o por medio de angiografía con isótopos, tomografía computada y ecocardiograma, lo que excluye a la pericarditis sin necesidad de toracotomía.

Es poco lo que se puede ofrecer para el manejo de la variedad idiopática, cuando es secundaria el tratamiento de la patología inicial puede mejorar la función cardiaca.

Se han descrito dos variantes de *enfermedad endomiocárdica* que producen restricción, una muy frecuente en el África ecuatorial y en América del Sur, Asia y regiones tropicales de Norte América, y otra que se presenta preferentemente en regiones templadas. A la primera se le ha llamado fibrosis endomiocárdica y a la otra

endocarditis de Löffler (1887-1972). Ha existido discusión sobre el papel en ambas del siempre enigmático eosinófilo. En la primera se afectan ambos ventrículos en el 50% de los casos, pero del 50% restante, el 40% afecta al izquierdo y sólo el 10% al derecho. En la segunda, además del corazón se comprometen otros órganos por lo que se ha llamado también síndrome hipereosinofílico. El compromiso es biventricular y existe inflamación eosinofílica en miocardio y endocardio, así como trombosis y cambios fibrinoides en las coronarias intra murales. Puede cursar con embolismo a distancia.

En los casos de fibrosis endomiocárdica se ha planteado la posibilidad de efectuar endocardiomiectomía ventricular.

Miocarditis.

La miocarditis es un síndrome de naturaleza infecciosa o inmunológica, no muy frecuente pero **grave**, que pone en peligro a las extremidades y puede ser letal.

Clínicamente, puede ser fulminante cursando con choque cardiogénico, o crónica con alteración funcional miocárdica variable, sin embargo en muchas autopsias se encuentran los cambios histológicos sin haber cursado con datos clínicos. Es una de las causas frecuentes de cardiomiopatía dilatada, sin embargo su verdadera frecuencia se desconoce, ya que sólo el 30% de los casos diagnosticados clínicamente, presentan confirmación histológica del síndrome. En el 40% de aquellos con cardiomiopatía dilatada, se encuentra evidencia microscópica de miocarditis y de estos, dos tercios concuerdan con datos de inflamación crónica. Se demuestra hasta en el 55% de las autopsias en los pacientes con SIDA.

La etiología es muy variada e incluye la acción de microbios, parásitos, medicamentos, químicos y causas reumatológicas y alérgicas. Para complicar las cosas hasta en el 53% no se encuentra causa y se consideran idiopáticas. A nivel mundial parece ser que la enfermedad de Chagas (1879-1934) si no la principal, es una de las causas más frecuentes del problema, aunque en los llamados paísesdesarrollados, las infecciones por virus llevan la delantera.

Dado que las alteraciones se presentan días y hasta semanas después de la infección viral aguda, se ha pensado que el daño resulta de un mecanismo inmunológico en el cual el mimetismo molecular juega un papel más importante, que la acción viral directa.

Histológicamente, se caracteriza por inflamación focal o difusa, con degeneración o muerte celular que se manifiesta por necrosis de los miocitos o vacuolización y alteración de sus membranas. A su alrededor existe infiltrado inflamatorio con neutrófilos y monocitos, seguido más tarde por la presencia de fibroblastos y tejido de granulación. Macroscópicamente se identifican áreas de hemorragia; las válvulas y el subendocardio no están comprometidos. Hay dilatación biventricular predominando la del lado izquierdo, lo que sugiere la posible etiología infecciosa viral de la cardiomiopatía dilatada. Como secuela de la inflamación aguda, queda tejido de cicatrización que disminuye la capacidad contráctil y el gasto cardíaco. La respuesta inflamatoria puede alterar el sistema de conducción lo que llega a generar bradi y taquí arritmias. Por la dilatación ventricular izquierda

y la formación de trombos, existe riesgo de accidentes tromboembólicos. También puede ser causa de aneurisma ventricular.

Heridas no penetrantes de corazón.

En la vida moderna los accidentes sobre todo de vehículo son cotidianos y el corazón puede sufrir lesiones cerradas que van desde el magullón asintomático hasta la ruptura cardíaca y la muerte. Se identifican lesiones originadas por alguna de las causas mencionadas hasta en el 20% de los casos de muerte por accidente automotor, pero cuando existen lesiones torácicas graves o múltiples en otras partes del organismo, la frecuencia puede ser de hasta el 76%.

El impacto directo sobre el área precordial, la compresión del esternón hacia la columna vertebral, la desaceleración o torsión ocasionando arrancamiento del corazón de uno de sus puntos de fijación, como sucede entre la aurícula derecha y las cavas, o por una explosión, son mecanismos frecuentes de lesiones en las cuales no es raro encontrar también heridas penetrantes por fragmentos de esternón o de costilla.

Clínicamente de acuerdo a sus características, puede cursar con disrritmias transitorias o persistentes, infartos traumáticos, complicaciones mecánicas incluyendo daño valvular o perforación septal, lesión de las coronarias y ruptura con taponamiento.

En la práctica deportiva, sobre todo entre niños o jóvenes, no es extraño encontrar paro cardíaco inexplicable, habiéndose identificado como “agentes etiológicos” golpes por pelotas de baseball, softball, críquet, football soccer, tenis, rodillas, codos, pies, hombros, puños, cabeza, bats, bolas de nieve, etc. Este cuadro dramático, se ha denominado, *commotio* (L. disturbio) *cordis* que quiere decir sacudir o disturbar al corazón. En ocasiones, un golpe de castigo de mediana intensidad, es capaz de generar este problema, sobre todo en niños.

Para que se produzca paro cardíaco en esta circunstancia, el proyectil o agente casual, debe golpear sobre la región precordial con “suficiente” intensidad, además de ser una masa “adecuada” en proporción al tórax de la víctima, y hacerlo en el momento “vulnerable” del ciclo eléctrico del ventrículo, es decir, la ventana en la recuperación ventricular, en donde un estímulo puede producir fibrilación lo que coincide con la onda T del electrocardiograma.

En los casos de trauma evidente, se tiene una idea clara de lo que debe hacerse, pero en los casos de *commotio cordis* ha existido cierta confusión, sobre todo porque es tan súbito y desconcertante toda vez que se trata de sujetos en perfecto estado de salud que segundos antes del accidente estaban bien, que los espectadores sorprendidos, no hacen nada. Debe tenerse claro que la atención primaria debe seguir el AVC de la vida, y que un puñetazo precordial, puede ayudar a restablecer el ritmo y ser de utilidad después del inicio de la fibrilación ventricular. Es conveniente recordar, que si se trata de una persona fornida, un golpe no muy fuerte puede no lograr el efecto que se quiere sobre el corazón, y en un niño con una pared elástica, puede producir fibrilación ventricular de darse justo cuando está el periodo de ventana, por ello en menores hay que ser muy cauto con esta maniobra.

Además del electrocardiograma seriado, la determinación de enzimas cardíacas, particularmente de troponina I, es muy útil para identificar la posibilidad de su existencia.

Los vasos arteriales, venosos y linfáticos.

¿Existirá diferencia entre la arteria radial y la tibial anterior? ¿Entre la vena mamaria interna y la safena?

Si entrar en detalles, seguramente es evidente para el lector, la diferencia entre las arterias y las venas sistémicas. Lo que ya no es tanto, es el que exista entre ellas mismas diferencias regionales, funcionales y anatomo-fisiológicas; baste recordar y enfatizar nuevamente que las coronarias reciben sangre durante la diástole, que las venas pulmonares llevan sangre arterial, que la carótida recibe sangre contra la gravedad, que las femorales lo hacen a favor de ella y que las renales la reciben perpendicularmente.

Lo que definitivamente no es obvio a “simple vista”, es el que tengan peculiaridades de origen que seguramente influye, no solo en su adaptación para la función, sino que determina y quizá explique en el futuro el porque de sus lesiones.

Las células endoteliales, se originan a partir de los angioblastos en las innumerables islas hemáticas de la periferia embrionaria, compartiendo su microambiente con los precursores del tejido hemático. Es fácil de entender que aunque provengan de una célula primitiva original, en cada sitio se ven sometidas a “señales” ambientales distintas.

Una vez que se formaron los “tubos” endoteliales, empiezan a llegar a su alrededor células para formar lo que será la capa de músculo liso o los pericitos de los capilares. Esto también es regional, porque provienen de mesodermos y neuroectodermos distintos de acuerdo a su sitio de localización; el de las coronarias lo hace desde el órgano PE (proepicárdico).

Actualmente sabemos que desde la embriogénesis temprana, las células endoteliales y de músculo liso ya tienen entre sí de acuerdo a la región en que se originan, diferencias moleculares. Por ejemplo el gene promotor de músculo liso SM22alpha se expresa en las venas pero no en las arterias y el factor de transcripción dHAND lo hace en los tejidos derivados del mesénquima de los arcos faríngeos pero no en los caudales del feto. A nivel molecular, se requieren de algunos mecanismos para la expresión genética de las células musculares lisas, y en ello participan elementos promotores selectivos como CARG, que en el humano solo se encuentra en vasos arteriales pero no en venosos.

Es obvio, que la naturaleza no motivó estas diferencias solo para complicarnos la existencia, más bien lo realizó para prolongarla, ya que sin duda obedecen a condiciones fisiológicas locales muy específicas, que requieren de mecanismo protectores contra el enemigo primordial de estos que es la aterogénesis. Tal es el caso de los cojinetes de músculo liso y matriz extracelular ubicados en la bifurcación de la carótida primitiva, y en la porción proximal de la arteria descendente coronaria izquierda.

Las características de desarrollo regional, tienen como última razón de ser, la expresión fisiológica, y esto se puede demostrar por ejemplo cuando se emplean

medicamentos que producen vaso dilatación en unos lechos pero en otros no, o la respuesta tan característica de los vasos endocraneales al bióxido de carbono (vasodilatación), o la respuesta vaso constrictora del árbol venoso a la hipoxia, en contraste con la vasodilatación sistémica, o la ya multicitada dilatación coronaria en la diástole.

Endotelio.

Con la explicación precedente, queda claro el concepto de que la estructura y por ende la función de las células endoteliales está regulada en el tiempo y el espacio. También es muy evidente, que a pesar de haber sido considerado un monopolio de células monótonas que únicamente revestían el interior de los vasos, de pronto han pasado a ser un activísimo “consorcio” de pequeñas empresas locales, con representación en todos los territorios vasculares, que están unidas con el propósito único, de que adaptándose a las demandas locales, contribuyan al bienestar colectivo. Si así funciona fisiológicamente, de la misma manera lo hace ante los estímulos fisio patológicos que tienen expresiones particulares en cada área del organismo.

Poniendo juntas a todas las células endoteliales, sólo obtendríamos un kilo de una masa amorfa de ellas, si tratáramos de colocarlas una junto a otra por cada extremo, tardaríamos un poco, ya que tendríamos de darle la vuelta cuatro la veces a la circunferencia del globo terráqueo, y si las colocamos como partes de un rompecabezas, necesitaríamos tan sólo de una superficie de 4000 a 7000 m² para armarles armónicamente.

En resumen se trata de un **órgano** muy activo, comprometido en funciones de síntesis y metabólicas, con acciones paracrinas, autocrinas y endócrinas, modulando las respuestas inmunes y los niveles de agentes hemostáticos vaso activos e inflamatorios, controlando el tono vasomotor, suministrando el flujo de nutrientes y manteniendo orden en el tremendo tránsito intra vascular de las células hemáticas y la fluidez de la sangre; en pocas palabras es un órgano clave metabólicamente activo, vital para el sostenimiento de la homeostasis corporal y con varios fenotipos.

Como otros órganos, puede enfermarse “intrínsecamente” o ser parte de un complejo patológico, y estas alteraciones manifestarse por activación, disfunción, daño, herida, necrosis, desajuste arquitectónico y denudación. Al envejecer, disminuye su capacidad de respuesta con la producción de óxido nítrico, alterándose la sobrevida celular, incrementándose la apoptosis y dañándose la producción de sustancias quimiotaxicas de las células de músculo liso.

Células musculares lisas de la pared arterial.

Son el componente celular más importante de la media vascular, y si bien el flujo sanguíneo se debe a la contracción y relajación características, esta no es su única función ya que son capaces de sintetizar colágena y secretar factor de crecimiento y citoquinas. Durante la respuesta de la pared vascular a la lesión, se desplazan hacia la íntima, y proliferan por la presencia de diversos factores como el de crecimiento plaquetario y de los fibroblastos. Precisamente en esa fase la reparación vascular,

con capaces de “*des diferenciarse*”, es decir de perder su capacidad contráctil, dividirse, y sintetizar proteína, y cuando se ha logrado la reparación, vuelven a su lugar y readquieren sus funciones especializadas. Su actividad está íntimamente regulada, entre otros, por el sistema renina-angiotensina y las catecolaminas. Tienen sin duda un papel preponderante en la angiogénesis, y de ellas depende gracias a su acción vasomotora, la regulación de acuerdo a sus necesidades, de la perfusión tisular en las diferentes áreas del organismo. En casos que la respuesta reparadora sea exagerada, puede generarse hiperplasia de la íntima que llega a terminar en estenosis de vasos de mediano y pequeño calibre. Actualmente se consideran los responsables de la formación de calcificaciones vasculares, y de la reestenosis pos angioplastia, la cual llega a ocurrir entre el 30% y el 50% de los enfermos durante los primeros 6 meses después del procedimiento.

Aparentemente hay varias subpoblaciones de estas células musculares lisas, entre las cuales hay distintos fenotipos lo que podría explicar la existencia de los que se des diferencian y los que conservan sus funciones contráctiles, incluso parece ser que existe un fenotipo “calcificador” en la pared vascular.

Vasos arteriales.

Aorta.

Si el lector decide calcular cuantos millones de litros habrán pasado por su aorta al cumplir 65 años, de edad, es seguro que se va a sorprender y estará de acuerdo en porque se trata de *la madre de todas las arterias*. Es una estructura cuya funcionalidad depende de sus características elásticas, las cuales van mermando con el envejecimiento, ocasionada por la fragmentación de la elastina parietal y el depósito de colágena, lo que hace que se endurezca, lo que a su vez obliga al corazón a consumir más oxígeno ya que tiene que suplir con más trabajo la falta de la elasticidad del vaso, lo que llevará a la insuficiencia cardíaca.

Síndrome agudo aórtico.

Hasta hace poco, era pensamiento corriente el que la principal causa de dolor de tórax, particularmente en el área precordial obligaba a *descartar* infarto agudo del miocardio, sin embargo cada día se encuentran con más frecuencia síndromes dolorosos ocasionados por problemas aórticos, sumándose a los ya conocidos aneurismas y disecciones, la úlcera penetrante y el hematoma intramural. Por ello así como en vez de infarto ahora preferimos emplear el calificativo de síndrome coronario agudo, se considera conveniente que en los casos con dolor intenso, lacerante, y migratorio en el pecho y la espalda, se emplee el adjetivo de posible “*síndrome aórtico agudo*” en vez de “a descartar disección aórtica”.

Las *enfermedades agudas de la aorta*, son úlceras penetrantes, disección, hematoma intra mural, ruptura de un aneurisma y oclusión aguda. En realidad entre sí se encuentran interrelacionadas, y algunas son estadios iniciales o finales de las mismas lesiones.

Úlceras penetrantes.

Las placas atero escleróticas avanzadas tienen tendencia a ulcerarse superficialmente, pero generalmente no pasan de la íntima, sin embargo cuando penetran la lámina interna y la media, no son “simples lesiones ateromatosas”, sino un componente muy de temer del síndrome aórtico agudo, que predomina en varones mayores e hipertensos, afectando más a la porción descendente de la aorta torácica, aunque se pueden encontrar a lo largo de todo el vaso. Cuando la excavación progresa es capaz de romperse hacia el mediastino, a los hemitórax, desencadenar la disección, originar un falso aneurisma o provocar taponamiento y en casos aislados abrirse al esófago.

Disección.

Con este término, se denomina a la introducción de sangre hacia la capa media arterial, creándose con ello un plano de disección, que debido a la presión pulsátil de la columna sanguínea, diseca alrededor de su circunferencia y progresa distalmente.

Es más frecuente en varones (2:1 o 3:1) y la de la aorta proximal tiende a aquejar a sujetos entre los 50 y 55 años, a diferencia de los distales que afligen más a personas entre 60 y 70 años, sin que por esto se deba excluir a los menores de 40 años.

Realmente no es tan fácil explicar que lo ocasiona, muy probablemente se deba en la mayoría de los casos, a una laceración de la íntima localizada en la aorta ascendente o la proximal descendente, que actúa como puerta de entrada de la onda pulsátil del flujo sanguíneo que la separa rápida y progresivamente en dirección caudal.

En otros es posible que obedezca a hemorragia espontáneo de la pared aórtica por ruptura de los vasa vasorum, aunque también el sagrado se podría originar en una úlcera aterosclerótica penetrante. En estos casos, la hemorragia intramural llega a veces a disecar sin abrirse y comportarse más como hematoma, es decir ser menos extenso e incluso formar trombos en su interior. No es raro, que este mecanismo explique más las disecciones de la aorta descendente en pacientes ancianos e hipertensos, ya que a ese nivel se localizan más estos hematomas. Sea lo que fuere, en ambas circunstancias existe el peligro de ruptura y exanguinación catastrófica a través de la adventicia, sin embargo es conveniente recordar que en casos de hematoma, la angiografía podría no permitir el diagnóstico, porque la masa se extiende hacia la adventicia no hacia la luz y carece de flujo demostrable mediante Doppler en el ecocardiograma. En ocasiones otra laceración más distal de la íntima puede generar su separación y con ello una segunda o falsa luz dentro de la propia aorta lo que le convierte en una disección clásica.

La disección genera obstrucción de las ramas que se desprenden de la aorta; se le suplica al lector, imaginarse progresivamente lo que sucedería, si a partir del inicio mismo de la aorta, se fuesen obstruyendo progresivamente desde los ostium coronarios hasta las femorales y con ello generando un síndrome de mala perfusión regional. Por favor imagine la insuficiencia coronaria y de la válvula aórtica,

isquemia cerebral, dolor de la nalga y la pierna, pasando por los cuadros clínicos resultantes de compromiso del tronco celiaco, las renales, etc.

La hipertensión arterial y la senectud, predisponen a debilitar la cohesión e integridad de la media, particularmente la de la aorta ascendente, igualmente lo son la coartación, arteritis, hiperplasia del arco, estenosis anulo aórtica, los aneurismas y la válvula aórtica bivalva. Están en peligro de padecerle, pacientes con síndrome de Turner y de Noonan, y en menores de 40 años, los de Marfan, Ehlers-Danlos y curiosamente las embarazadas en las que seguramente, además del aumento en la frecuencia y el del gasto cardiaco, la elevación de los niveles de progesterona y estrógenos generan en la pared ciertos cambios predisponentes.

También se han asociado a descarga de catecolaminas, como sucede cuando se suprimen bruscamente los bloqueadores beta o se consume cocaína. No es raro encontrarles en padecimientos que cursan con fluctuación anormal de los niveles de cortisol.

Actualmente los torácicos se clasifican en dos tipos, el A y el B de Standford. El primero incluye a los de la aorta ascendente sin importar hasta donde llegue la disección y el B se refiere a todos aquellos que comprometen al vaso más allá del nacimiento de la subclavia izquierda. Como ya se mencionó, el diagnóstico clínico es casi imposible pero el médico, y particularmente el de urgencias, quien está obligado a sospecharlo, y apoyarse para su confirmación diagnóstica, con la ecocardiografía transesofágica, ultrasonografía, tomografía helicoidal, etc. Se han introducido algunos marcadores serológicos, particularmente por investigadores japoneses, quienes han logrado la determinación de cadenas pesadas de la miosina de células musculares lisas, particularmente durante las primeras doce horas de inicio de los síntomas, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 97%. De demostrarse fehacientemente su utilidad, permitirá solicitar con más certeza los estudios de imagen requeridos para su confirmación y planeación de manejo, para la cual por cierto no hay receta absoluta, recomendándose la evaluación cuidadosa caso por caso, particularmente de los del tipo A, en los cuales hay que tomar en cuenta la edad de los pacientes, su estado hemodinámico, patologías asociadas, etc. Parece ser que actualmente la sobrevida en las disecciones del arco, es mejor con manejo médico. Las del tipo B complicadas, se pueden manejar por vía per cutánea. Lo mismo se aplica para los hematomas.

Aneurismas.

Constituyen frecuentemente emergencias que requieren de un diagnóstico adecuado y rápido, ya que la mayoría de los enfermos se encuentra en peligro de muerte cuando la sintomatología se inicia súbitamente. Desgraciadamente a pesar de ser una patología conocida y endémica, aun se sigue ignorando y en consecuencia omitiendo el diagnóstico oportuno, desgraciadamente la mayoría cursan asintomáticos y cuando se manifiestan clínicamente, son una verdadera emergencia quirúrgica.

Es muy conveniente que el lector considere la presencia de alguno de estos, reiteradamente gravísimos problemas, principalmente en varones mayores de 65 años, hipertensos, con alteraciones del tejido conectivo, y antecedente de parientes

en primer grado que hayan presentado un aneurisma aórtico. No es excepcional en varones también jóvenes, con problemas de tejido conectivo, adictos a la cocaína y/o con parientes muertos por lesiones vasculares semejantes.

Es vital el interrogatorio adecuado, particularmente las características del síndrome doloroso, identificando su *intensidad*, *localización*, *irradiación* y forma de *aparición*. En la exploración física, es inaceptable que no se mida en ambos brazos la presión arterial y se palpe el pulso, además de buscar soplos precordiales. De ello dependerá que el clínico se apoye para efectuar el diagnóstico preciso con la placa de tórax, TAC y ultrasonografía.

Se insiste en interrogar detalladamente sobre los antecedentes familiares, porque se han efectuado avances en la genética y la biología molecular, que demuestran en este grupo de pacientes, problemas en los genes 19q13 y 4q31, que se reflejan en trastornos inflamatorios, de reparación, remodelación y resistencia de la pared vascular. De hecho hasta el 35% de aquellos con antecedentes familiares los llegan a presentar incluso a una edad más temprana; hay casos de adolescentes con dilataciones de la aorta torácica en los cuales parece ser que el problema está en el locus *TAADI*, del brazo largo del cromosoma 5q13-14.

Los aneurismas son dilataciones aórticas que se “apellidan” de acuerdo a su localización (torácica, toraco-abdominal, abdominal), también varían en tamaño y forma (saculares o fusiformes). En ocasiones toda la aorta presenta ectasia (Gr. *Ektasis* = dilatación), además de cursar con varios aneurismas desde su origen hasta la bifurcación. La pared aneurismática está constituida por íntima, media y adventicia.

En ocasiones, la fractura de la media permite un hemorragia lento, literalmente en forma de escurrimiento o de “sudoración” sanguínea, lo que le da a la adventicia y al tejido conectivo perivascular el tiempo necesario para organizarse, contener el derrame y con ello formar un *pseudo aneurisma*, que en realidad no es una dilatación aórtica sino un hematoma con tejido conectivo totalmente extravascular.

Cuando se presenta una infección severa en cualquier pared arterial y la aorta no es excepción, se produce un aneurisma llamado *micótico*, que muy rara vez es ocasionado por hongos, pero que lo es frecuentemente a consecuencia de la infiltración de la media por bacterias (*Staphylococcus aureus* y *Salmonella*), mico bacterias o treponemas y constituyen menos del 3% de las dilataciones. La infección llega por vía hematógena o linfática (aortitis tuberculosa), o por extensión directa de un proceso infeccioso contiguo, como abscesos para espinales, nódulos linfáticos comprometidos, pericarditis purulenta, etc. La inmunosupresión de cualquier origen puede contribuir a su aparición al igual que el uso de drogas ilícitas por vía endovenosa. Son de rápida y fatal evolución si no se tratan, y siempre hay que tomar en cuenta que desde el inicio de la aortitis a la ruptura de aneurisma, en promedio sólo pasa una semana. La mayoría son únicos, pero pueden coexistir varios en el mismo enfermo. Más raros son aquellos ocasionados por inflamación de todas las capas del vaso, la que llega a extender hacia los tejidos circunvecinos. El manejo es quirúrgico con administración de antibióticos por largo tiempo.

Los aneurismas en términos generales, con algunas variaciones entre los aórticos y los torácicos, de cuatro centímetros o menos rara vez se rompen espontáneamente,

pero cuando llegan a más de 5 cms. se expanden rápidamente, a razón de 0.5 cms. por año, lo que aumenta exponencialmente el riesgo de ruptura.

Es importante tener en mente que el desarrollo de un aneurisma aórtico, no es únicamente la etapa final de un proceso degenerativo, es decir no es simplemente el equivalente a “un chipote de neumático”, el cual al inicio tiene una pared gruesa y cuando crece un poco más de repente se convierte en papirácea y estalla. Este no es el caso de la pared aneurismática, la que tiende a ser más gruesa que la normal, debido a un mecanismo complejo de remodelación que compromete a la síntesis y degradación de las proteínas.

La aorta tiene en su capa media, láminas de elastina y colágena, esta última también abundante en la adventicia perivasculosa. Con la presencia de un aneurisma, esta estructura se altera totalmente, y aunque ha sido enseñanza tradicional el que el “uso y abuso” del paso de los años la debilita, ahora se ha podido determinar, que la fortaleza parietal se podría perder a consecuencia de la degradación activa de las proteínas estructurales, por la acción de varias proteasas como las metalo proteinasas de la matriz, cuya acción por cierto, se puede inhibir por medio de la acción **NO antibacteriana** de las tetraciclinas, lo que de hecho, en el terreno clínico, parece haberse demostrado en grupos de pacientes bien controlados, su eficacia inhibiendo o por lo menos retardando la expansión de aneurismas pequeños. La participación de agentes infecciosos como los megalovirus y la *Chlamydia pneumoniae* en el proceso inflamatorio parece ser también otro de los elementos que contribuyen al problema.

A la fecha, los científicos siguen armando pacientemente el rompecabezas cuyas piezas separadas comprenden factores genéticos, ambientales, hemodinámicos, inmunológicos y de hábitos, los cuales son igualmente importantes por *pequeños* que parezcan (¡como en el rompecabezas!).

Los aneurismas aórticos más frecuentes son los abdominales, y estos a su vez, predominan en varones (10:1) en los cuales después de los 65 años, se identifica hasta en el 9%. Se pueden localizar a lo largo de todo el trayecto abdominal, y por su relación con la circulación renal, se clasifican en supra e infrarenales. Estos últimos son más frecuentes y es posible que intervenga en su aparición, el reflujo ocasionado por la división distal del vaso, contra la que rebotan los pulsos de presión de la columna sanguínea.

Suelen presentarse trombos en su interior, los que se convierten en fuente peligrosa de émbolos distales, que también pueden ser fragmentos ateromatosos (atero embolismo), generando un grave compromiso circulatorio distal, hasta en el 5% de los enfermos la primer manifestación clínica del problema es un “ortejo azul”, igualmente puede afectar a las arterias mesentéricas y renales.

Son capaces de abrirse a estructuras venosas circunvecinas y originar una fístula arteriovenosa “aguda” con colapso circulatorio e insuficiencia cardíaca de alto gasto. Cuando se expanden o rompen, comprimen al uréter y a las raíces nerviosas retroperitoneales, siendo muy sensibles el nervio femoral y el obturador, la irritación de estas estructuras semeja un típico cólico renal, diverticulitis del colon, contracción músculo esquelética, etc., lo que obliga al médico de emergencias que atiende a un paciente mayor de 65 años, fumador, diabético, problemas arteriales y

con antecedentes familiares de este padecimiento, a confirmar la existencia de una aorta normal, antes de proceder a otros diagnósticos diferenciales.

Los aneurismas de la aorta torácica, se presentan típicamente en sujetos seniles y se asocia a bronquitis crónica, consumo de tabaco, hipertensión y problemas coronarios. La mayoría desgraciadamente cursan asintomáticos, pero cuando se descubren incidentalmente y son grandes, hay que tomar en cuenta que si no se tratan generalmente se rompen súbitamente, en promedio durante los dos años posteriores a su identificación. Se pueden localizar en la porción ascendente (más del 50%), en el arco (10 %) y en la descendente (40%) variedad que cuando se extiende hacia el abdomen, origina los ya mencionados toraco abdominales.

En estos la lesión parietal parece estar más relacionada con la necrosis o degeneración quística de la media, disminución de las células de músculo liso, alteración de las fibras elásticas y material mucoide dentro de los microquistes. Estos cambios son más frecuentes en la porción ascendente, pero eso no quiere decir que sean exclusivos, ya que es posible encontrarlos en todas las regiones. Sin embargo en la raíz, predisponen a la aparición de aneurismas fusiformes que semejan una pera y cursan con regurgitación aórtica. Así mismo no es infrecuente encontrar una válvula aórtica bivalva, lo que se considera un factor predisponente de dilatación a nivel de los senos o más arriba, y no por causas hemodinámicas, sino por su sola presencia, lo que sugiere un problema de embriogénesis en el cual se afecta la anatomía valvular y la resistencia parietal de esta zona, aunque esto no es universal ya que un buen número de sujetos con válvula anormal (48%) no llegan a presentar dilatación alguna. Así mismo se sabe, que en muchos de estos sujetos, los cambios ateroscleróticos en el cayado, la porción descendente y la aorta abdominal son mucho menos frecuentes, a veces inexistentes, situación que se aplica también a las arterias femorales.

La degradación quística también se encuentra en las aortas de sujetos “en los veintes”, es decir jóvenes, con síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos, pero no todos los que la presentan, tienen padecimientos del tejido conectivo, sin embargo hasta el 20% tienen antecedentes familiares de la misma patología, indicando una herencia primaria autosómica dominante, con penetración disminuida y expresión variable, pero que al parecer en ocasiones omite casos dentro de la familia durante una generación; se llega a presentar desde los 14 hasta los 76 años de edad, pero insistiendo sin problemas de tejido conectivo.

La mayoría de los aneurismas deben ser tratados quirúrgicamente, actualmente se empieza a tener experiencia con procedimientos endovasculares.

Los aneurismas traumáticos, en general se comportan de manera similar a los pseudo aneurismas mencionados anteriormente, la lesión lateral de la pared arterial genera hemorragia, el que es contenido por los tejidos circunvecinos, se forma una pared fibrótica y la masa pulsátil comunica a la luz arterial. En las fracturas de cráneo, se puede lesionar alguna zona del trayecto intra craneal de la carótida interna, la cual puede ocasionar además de la mencionada fistula arterio-venosa dentro de seno cavernoso (exoftalmos pulsátil), un aneurisma que ocupa el reducido interior del propio seno, resultando en la compresión de los pares craneales que pasan en su interior o en la pared.

Oclusión aórtica.

Puede ser crónica o aguda, la primera habitualmente obedece a problemas ateroscleróticos avanzados y en menor proporción a causas inflamatorias crónicas, rara vez es una emergencia ya que ha dado tiempo a la formación de circulación vicariante. La segunda, mas infrecuente se debe a embolismo o a trombosis sobre una lesión aterosclerótica y debe diagnosticarse de inmediato para establecer el tratamiento urgente.

Ya se ha mencionado mucho acerca de los problemas ateroscleróticos; las vasculopatías crónicas mayoritariamente afectan a vasos arteriales de menor calibre, pero la *trombo aortopatía oclusiva*, conocida como arteritis de Takayasu, que es una vasculitis crónica de células gigantes de naturaleza desconocida, afecta tanto al vaso principal, como a las porciones proximales de sus ramas, con inflamación y fibrosis de la íntima y la adventicia, que ocasionan la oclusión progresiva terminando en isquemia distal. Afecta más a mujeres entre la segunda y la tercera década de la vida.

La oclusión aguda, habitualmente se debe a la presencia súbita de un embolo en la bifurcación a nivel de nacimiento de las femorales, por ello se llama también “en silla de montar”; la mayoría son a partir de trombos de origen cardiaco (inclusive de lado derecho, es decir paradójicos, y resultan de fibrilación auricular, enfermedad valvular o problemas de movimiento de la pared ventricular, habitualmente generados por síndrome coronario agudo o lesiones reumáticas. Otros sitios de origen son lesiones aórticas intrínsecas que originan trombos murales como placas atero escleróticas o lo ya mencionados hematomas y aneurismas, así como sitios de anastomosis de injertos, particularmente en sujetos con estados hipercoagulables. Rara vez se debe a fragmentos de tumores mixoides y fracciones de válvulas cardiacas artificiales.

La ausencia de pulsos distales permite sospechar el cuadro, sin embargo, no está por demás recordar que hasta el 10% de la población, cursa con ausencia congénita del pulso pedio, pero no así el de la tibial posterior, en la cual sólo está ausente en el 1%. Actualmente el empleo de Doppler facilita las cosas, se precisa el diagnóstico mediante tomografía computada helicoidal y ultra sonografía doble transabdominal. El manejo es muy individualizado, y va desde la extracción de los coágulos por sonda de balón hasta la colocación de injertos aorto-femorales.

La oclusión aórtica por arriba de las renales priva del flujo sanguíneo a la médula espinal por obstrucción de las arterias de Adamkiewicz (1850-1921) y con ello genera un cuadro de neuropatía isquémica.

Tumores malignos primarios de la aorta.

Son raros, sin embargo al poder contar con mejores posibilidades de estudio, parece ser que últimamente ha aumentado su frecuencia. Afectan a sujetos mayores de 60 años, y en igual proporción a la torácica y abdominal. La gran mayoría son sarcomas y de ellos, el más común es el de la variedad de histiocitoma fibroso, que generalmente se inicia en la íntima en donde se forma una masa polipoide que crece hacia la luz y se puede asociar (y confundir) con un trombo. Desde luego también pueden invadir a la pared. Su principal manifestación clínica resulta de los émbolos tumorales que se hacen acompañar de fragmentos del trombo. Sin embargo a veces

ocluyen la luz vascular y sus síntomas en consecuencia se relacionan con el bloqueo de la misma. Ocasionalmente el primario se origina en la media o la adventicia, en cuyo caso rara vez se compromete la luz, no hay émbolos, pero si invasión a las estructuras adyacentes, también pueden dar metástasis óseas, cutáneas y pulmonares

Otras variedades histológicas son el angiosarcoma epiteloide y el sarcoma no clasificable.

Vasos arteriales periféricos.

Mecanismos de calcificación vascular.

La calcificación es una característica de la lesión ateromatosa de la íntima, y resulta del depósito de mineral de fosfato de calcio, generalmente hidroxapatita. En los casos de que este se deposite en la media, se ocasiona la llamada esclerosis de Mönckeberg (1877-1925), que es común en pacientes diabéticos y con insuficiencia renal terminal, además de encontrarse asociada a problemas del metabolismo óseo como la osteoporosis. No son interdependientes ni se asocian necesariamente, ya que pueden concurrir o no y afectar sitios distintos.

Originalmente se pensó que la calcificación era el estadio terminal del proceso degenerativo de la enfermedad vascular, sin embargo, la presencia de proteínas morfo-genéticas del hueso como la osteonectina, osteocalcina y de la matriz proteica *Gia*, sugiere que se trata de un proceso organizado similar a la mineralización del tejido óseo. El hallazgo de estructuras vesiculares en la matriz de la placa ateromatosa, obliga a pensar en su semejanza con lo que sucede en el hueso y cartílago, en los que normalmente se les encuentran en la membrana de los condrocitos y osteoblastos, como focos de nucleación para el crecimiento de cristales de calcio.

El proceso se complementa con la acción de los *pericitos*, localizados normalmente en la microvasculatura, en donde comparten con las células endoteliales a la membrana basal y contribuyen a la selectividad de la permeabilidad capilar. No es de sorprender que participen en el proceso de calcificación, ya que también se les reconocen sus capacidades totipotenciales, y como toda célula progenitora también, es capaz de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, adipositos y células musculares lisas.

De lo anterior, se desprende la gran similitud entre el crecimiento de hueso y la calcificación de las paredes vasculares, mediante la acción de las células musculares lisas. A este interesante fenómeno, se añade la participación de las mismas células, que al entrar en fase de apoptosis, liberan deshechos membranosos ricos en fosfolípidos que sirven para “nuclear” apatita, a lo que se suma sin duda la actividad de los macrófagos y los linfocitos T, los que podrían modular los cambios del fenotipo de las propias células musculares lisas.

Los lípidos juegan también un papel importante en donde posiblemente a través de sus productos de oxidación favorecen calcificación aterosclerótica.

Es posible que exista una relación entre la actividad ósea, que en ciertas condiciones como en la osteoporosis de la menopausia, podría liberar complejos que actúen como focos de nucleación.

También podrían influir algunos mecanismos “pasivos” como la elevación de los niveles séricos de calcio y fósforo, que con la presencia de algunos otros de los mecanismos ya mencionados, contribuyan activamente a la generación de las lesiones.

Ejemplo extremo de la combinación de varios factores es la *calcifilaxis*, a la que también se le ha denominado enfermedad urémica de pequeños vasos, arteriopatía calcificante urémica, y síndrome gangrenoso urémico. Aunque existe controversia en su patogénesis, típicamente ocurre en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario, y es mucho más frecuente en mujeres (de 3:1 a 12:1). Cursa con calcificación de la media e hiperplasia de la íntima.

De todo lo anterior se desprende que la calcificación vascular es un proceso multifactorial que compromete a muchos tipos de células y proteínas emisoras de señales. No queda duda de que se trata de un fenómeno muy cercano a la formación de hueso, y que la elevación de lípidos y fósforo, contribuye al proceso que a nivel celular requiere de la interacción de los macrófagos, los pericitos y las células musculares lisas para promoverlo.

Arteritis.

Se caracteriza por la evidencia histológica de inflamación en estos vasos, que con el tiempo puede ocasionar adelgazamiento y/o ruptura de las paredes, con formación de aneurismas, estenosis o presentación de hemorragia. Se pueden clasificar como secundarias, es decir asociadas a otros padecimientos sistémicos, o primarias cuando son únicas y sin que se pueda identificar su origen. Así mismo, es posible agruparles en relación al tamaño de los vasos involucrados.

En la mayoría de los casos, su fisiopatología no se conoce, sin embargo se piensa que la inflamación necrosante obedece a mecanismos inmunológicos anormales, en los que intervienen cambios mediados por citoquinas con activación anormal de los leucocitos y las células endoteliales, jugando al parecer un papel determinante los *anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos* (ACA), pero existiendo algunas como la de Takayasu, la de células gigantes y la Behcet (1889-1948) en las que estos no parecen estar involucrados.

En la *arteritis granulomatosa de Takayasu*, se compromete además del tronco aórtico, sus ramas y las arterias pulmonares, y cursa además con síntomas sistémicos, como artralgias, pérdida de peso, fiebre, etc., las que pueden estar ausentes de entre el 13% al 80% de los casos. Afecta en orden de frecuencia a las subclavias (93%), la carótidas primitivas (58%), renales (38%), vertebrales (35%), tronco celiaco 18%), además de la aorta en su raíz y el cayado o en el abdomen, con sintomatología muy variada debida a los múltiples territorios comprometidos, con ausencia de pulsos, frotos, soplos, y dolor a la palpación. Es una enfermedad grave en la que hasta el 23% de las mujeres afectadas no mejoran a pesar de tratamiento con esteroides o citotóxicos. La isquemia cerebral, la hipertensión reno-vascular, la claudicación de las extremidades, los aneurismas y los problemas valvulares son los que más requieren de la intervención del cirujano.

La *arteritis de células gigantes*, es una de las más comunes (17.8 nuevos casos por 100,000 habitantes por año) y los cambios se localizan más a las ramas

extracraneales de la carótidas, afecta casi exclusivamente a mayores de 50 años, mayoritariamente a descendientes de europeos y a más mujeres que hombres (2:1). Por la distribución de la ramas extracraneales, es fácil comprender porque además de las manifestaciones sistémicas, existe claudicación lingual y mandibular, cefaleas, la temida isquemia retiniana y el característico dolor sobre la arteria temporal. Histológicamente se identifica infiltrado inflamatorio “pan-mural”, células gigantes y oclusión de la luz.

La *granulomatosis de Wegener (1907-1990)* es una vasculitis necrosante, que compromete a vasos pequeños y de mediano tamaño, afecta por igual a todas las edades y sexos. Es realmente una enfermedad multisistémica, afectando tanto a los vasos de la mucosa nasal generando y perforación del septum nasal por isquemia, como glomerulonefritis grave. Es sin duda un padecimiento tan serio que sin tratamiento, la sobrevida promedio es de no más de cinco meses. Histológicamente las lesiones vasculares, se caracterizan por inflamación granulomatosa con necrosis de las paredes.

En la *poliangitis microscópica*, se encuentra vasculitis necrosante en vasos de pequeño calibre, entre otros los del riñón (glomerulonefritis), pulmón (hemorragia) y nervios (mono-neuritis). En estos casos microscópicamente, **no** se encuentra inflamación granulomatosa. Son lesiones típicas la arteritis capilar y la hemorragia alveolar

La primera vasculitis sistémica descrita fue la *poliarteritis nodosa*, y afecta a los vasos nerviosos, gastrointestinales, cutáneos, cardíacos y a los renales extraglomerulares. La biopsia demuestra inflamación necrosante en vasos medianos y pequeños, con abundantes neutrófilos, cambios fibrinoides y lesión de la lámina interna. Por medio de la angiografía renal y visceral, se identifican microaneurismas, estenosis o un patrón irregular del contorno vascular caracterizado por áreas alternas de estreches y dilatación de las arterias.

La *vasculitis alérgica granulomatosa* también conocida como síndrome de Churg (1910-¿?)—Strauss (1913-1985), afecta a los vasos nerviosos, pulmonares, cardíacos, gastrointestinales y renales con vasculitis necrosante. Los pacientes cursan con asma y rinitis alérgica.

En la práctica clínica, la más frecuente es la *vasculitis cutánea leucocitoclastica*, que llega a semejar púrpura palpable, con inflamación de los vasos dérmicos pequeños, aunque en ocasiones se afectan algunos de calibre medio, no es raro que se asocie a otros padecimientos como infecciones, uso de algunos medicamentos, cáncer, etc., lo que le hace un buen ejemplo de una vasculitis secundaria.

En algunos padecimientos como neoplasias de células linfoides y plasmáticas, infecciones crónicas, o problemas inflamatorios, se llega a presentar vasculitis secundaria llamada *crioglobulinémica*, por su asociación a la presencia de inmunoglobulinas mono o policlonales precipitadas por frío (crio-globulinas). Para el cirujano es de suma importancia ya que ahora sabemos, que del más del 70% de los casos anteriormente considerados como idiopáticos, casi todos están asociados a infección por virus de la hepatitis C y ya casi no existen los de causa desconocida.

En los niños, no es raro encontrar una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA, en las paredes de pequeños vasos conocida con el nombre de púrpura de Henoch (1820-1910) Schönlein (1793-1864), que cursa con púrpura palpable,

artritis, glomérulo nefritis y síntomas intestinales como dolor abdominal, vómitos y con frecuencia invaginación intestinal.

La *angitis primaria del sistema nervioso central* es rara, y cursa como su nombre lo dice, sin compromiso vascular sistémico. Existe una variedad granulomatosa y otra llamada benigna. La primera es de evolución lenta pero progresiva con déficit neurológico que afecta a la corteza y la médula espinal. La segunda de curso monofásico, se presenta en mujeres jóvenes y cursa con déficit focal y cambios angiográficos.

El llamado *síndrome de Cogan* (1908-1993), es un cuadro raro, caracterizado por keratitis intersticial y disfunción vestíbulo-auditiva, asociados a aortitis y/o compromiso de vasos gruesos.

La pared de las arterias secundarias, al igual que las de la aorta, pueden verse involucradas en procesos infecciosos por hongos (*Mucor micosis* y *Aspergillus*), y bacterias que ocasionan neumonía, o abscesos tuberculosos o meningitis, desde luego la contaminación secundaria debido a septicemia o a émbolos sépticos son de temer. Pueden ocluirse y generar daño secundario severo como infarto cerebral, o producir aneurismas micóticos.

La enfermedad de Buerger (1879-1943) o *trombo angitis obliterante* se presenta típicamente en fumadores jóvenes empedernidos, incluso a veces antes de los 20 años de edad, que cursan con el riesgo de tener lesiones que requerirán amputaciones, aunque más frecuente en varones, actualmente se nota un evidente aumento entre mujeres también jóvenes y fumadoras exageradas. No se sabe su causa, quizá exista algún factor genético, pero lo que sí se conoce es que la nicotina juega un papel importante en su patogénesis, considerándose que probablemente desencadena un proceso inmunológico en el cual podría jugar un papel importante la endotelina-1 plasmática, la cual se encuentra más elevada en pacientes con necrosis de los orfejos en relación a los que no la presentan. No se han podido identificar anticuerpos antinicotina. Los cambios, segmentarios, con inflamación parietal de toda la circunferencia pero sin la menor señal de aterosclerosis, se localizan más en las arterias distales de las extremidades inferiores, aunque también llega a afectar las superiores y ocasionalmente ramas viscerales. Se llegan a formar trombos intraluminales con microabscesos en su interior con tendencia a la recanalización. La inflamación, a diferencia de la mayoría de las otras vasculitis, puede comprometer a las venas y los nervios adyacentes (lo que genera mucho dolor aún en reposo), con un proceso fibroso. La isquemia resultante genera úlceras de los dedos, los orfejos, las manos y los pies e incluso ocasiona gangrena. La mayoría de las veces se afecta la otra extremidad, la cual curiosamente tiende a presentar cambios de evolución más rápida y más graves. El proceso inflamatorio venoso puede llegar a la tromboflebitis y presentarse como verdaderos cordones venosos superficiales muy dolorosos, y tiene como característica que es migratoria. El único tratamiento real, es dejar de fumar.

Lesión arterial no traumática de las extremidades inferiores.

La mayoría de las veces se acompaña de lesiones en otros territorios arteriales, pero en las extremidades inferiores tienen características peculiares. La mayoría de

las veces es bilateral, y afecta más a un lado que al otro, sus efectos se relacionan en parte por la obstrucción vascular y en parte por el sitio anatómico en donde se localiza. Habitualmente se tolera cierta disminución del flujo, hasta que llega el momento en el cual la estrechez alcanza el punto crítico, a partir del cual el daño aumenta rápidamente y casi siempre hay uno o más sitios ocluidos totalmente. Desde luego, un factor que precipita el inicio de la sintomatología es la trombosis sobre una placa, extendiéndose el coágulo distalmente casi sin restricción y proximalmente hasta la primera arteria colateral abierta, por ello, por ejemplo, la trombosis de la arteria femoral se extiende hasta la poplítea en dirección caudal y en sentido cefálico hasta el origen de la femoral profunda de donde no pasa por lo copioso del flujo. Es evidente, que la eficacia de la circulación colateral depende desde luego de las características anatómicas, que permiten la desviación en la zona bloqueada, así como el tiempo de adaptación que haya existido antes del cierre definitivo de la luz vascular. La dilatación de las colaterales seguramente obedece a los gradientes entre las presiones proximales y distales a la zona comprometida, ya que en estas últimas hay caída de la misma lo que al permitir el aumento en la velocidad del flujo sanguíneo, hay repercusión en el volumen y conlleva a la dilatación necesaria para establecer un punto de equilibrio.

Como resultado de la reducción al flujo, al caminar los pacientes experimentan un dolor muy característico denominado claudicación (L. *claudicatio* = cojear), también conocida como *angina cruris* y *síndrome de Charcot* (1825-1893), y en casos avanzados dolor en reposo y problemas nutricionales en la extremidad afectada.

La claudicación, resulta del acúmulo de metabolitos en los vasos y los espacios tisulares, cuando se llega al punto crítico de la disminución del flujo sanguíneo que es de tal magnitud que no es capaz de satisfacer las demandas del músculo, particularmente durante el ejercicio. Generalmente es la primera manifestación del problema oclusivo, pero como ya se mencionó, cuando sucede esto, ya está muy avanzado. Con el tiempo puede desaparecer el dolor, pero esto no impide el que llegue a la gangrena, si es que las alteraciones oclusivas en otros territorios como el coronario, no liquidan antes al enfermo. Llega un momento que aun en reposo hay dolor, particularmente en la parte anterior del pie, que se alivia colgándolo o con la aplicación de un torniquete, cosa curiosa que seguramente se debe a que la congestión de sangre venosa diluye los metabolitos anormales acumulados. Parece ser que el asunto tiene que ver con la alteración en el fenotipo de las fibras del músculo estriado de las extremidades inferiores, en donde se encuentran conservadas las de tipo I, oxidativas, con pérdida de las del tipo II glucolíticas, con menos capilares por fibra muscular ($P > .05$) y en las mismas, marcada disminución de la densidad óptica de glucógeno. El músculo distal a la oclusión, en vez de aerobio, cambia a metabolismo anaerobio al momento mismo del inicio de la deambulación, y persiste por un tiempo relativamente prolongado al inicio del descanso. Se encuentra aumento la liberación de lactato y hay una franca alteración del metabolismo oxidativo, al que se suman problemas de recuperación mitocondrial después del ejercicio. Sólo el 20% de los casos de claudicación desembocan en gangrena y requieren amputación.

Los cambios nutricionales se aprecian primero en los ortijos y avanza proximalmente. Si la isquemia se instala lentamente, hay atrofia progresiva de los tejidos blancos, los dedos se “marchitan” y la piel del ante pie se adelgaza, se pone brillante y blanquecina aunque en ocasiones está cianótica. Si se puede evitar la infección, la parte afectada pierde líquido por evaporación y se momifica (gangrena seca), estableciéndose una línea de demarcación entre la zona comprometida y la viable y con el tiempo incluso se llega a desprender espontáneamente.

En los casos de la diabetes mellitus, el problema infeccioso complica todo, las bacterias penetran por lesiones aparentemente sin importancia como abrasiones o problemas unguéales, sin embargo son también muy peligrosas las ocasionadas por hongos. La celulitis resultante se difunde rápidamente, el pie se hincha, se pone rojizo y es doloroso, seguido del esfacelo de la piel con necrosis del tejido subcutáneo e incluso los tendones.

En algunas ocasiones, es un poco menos agresiva y afecta a uno o dos ortijos, y dada la rapidez del proceso, no hay resequedad tisular por evaporación lo que ocasiona gangrena húmeda. Las úlceras son también muy comunes, y se complican con osteomielitis. Es muy importante que el lector recuerde que el problema diabético no es sólo vascular, pero que las lesiones oclusivas además de involucrar al segmento femoro-poplíteo, típicamente afectan a las arterias por debajo de la rodilla, pero curiosamente, las pedias en general se respetan, por lo que actualmente se consideran como una excelente vía de reperfusión después de un procedimiento que permita el reestablecimiento del flujo distal. No se trata de un problema meramente de “enfermedad de pequeños vasos”, si bien los problemas capilares y nerviosos participan en el proceso.

La úlcera por isquemia, es una frecuente complicación del bloqueo arterial, y es además de molesta, debilitante. Se identifica pérdida de pelo, atrofia, resequedad y piel fría al rededor de la lesión, y las uñas de los ortijos están engrosadas, coincidiendo con pulsos disminuidos, ausentes o incluso normales, aunque el llenado capilar está retardado. Generalmente se localizan en sitios de apoyo y las lesiones tienen bordes bien demarcados, con casi nada de tejido de granulación, y zonas de apariencia necrótica.

Actualmente ningún tratamiento de la patología arterial de la extremidad inferior, puede ser planeado adecuadamente si no se recurre a métodos de imagen, incluyendo de ser necesario a la arteriografía, aún con la presencia de infección y diabetes, ya que la revascularización, tanto quirúrgica y durante los últimos 15 años endovascular percutánea, han mostrado resultados sorprendentes y cada día existen más recursos tecnológicos para el manejo aun en casos complejos; la edad ya no debe ser pretexto para la evaluación adecuada y la oferta de manejos individualizados, sobre todo ante la posibilidad de evitar una amputación en sujetos con déficit visual, ancianos y muchas veces solitarios.

Es conveniente recordar que la revascularización puede ocasionar acidosis metabólica, hiperkalemia, mioglobinemia, mioglobinuria e insuficiencia renal (síndrome metabólico mionefropático) y habrá que estar preparado para identificarle y establecer el manejo adecuado, es muy probable que los radicales libres de oxígeno, tengan algo que ver con el problema.

Isquemia visceral.

Obstrucción de las arterias renales.

Puede contribuir a la insuficiencia renal, causa hipertensión refractaria e incrementa la mortalidad por complicaciones cardiovasculares. La estenosis por displasia fibro-muscular afecta principalmente a mujeres entre los 15 y los 50 años, sin embargo hay casos de hasta 70 años y ocasionalmente de niños con esclerosis tuberosa, constituye entre el 10% y 16% de las estenosis. La ocasionada por placa pasa desapercibida muchas veces sobre todo con su asociación con placa grave en la aorta torácica (19%) por lo que es muy aconsejable cuando ese sea el caso, descartar la relación por medio de imagenología no invasiva.

La oclusión de una arteria renal, ocasiona isquemia que a su vez origina liberación de renina, generando hipertensión arterial a través del sistema renina-angiotensina, en el cual se libera más renina en el riñón isquémico y aumenta la producción de angiotensina II mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina sobre la I; actualmente no queda duda que esta lesión es una causa bien reconocida de hipertensión arterial, que con el tiempo lleva al daño renal y la insuficiencia terminal. Empieza a considerarse que en la conversión de angiotensina I en II también participa una proteasa que se encuentra en los mastocitos, llamada *quimasa*.

Con frecuencia se omite el diagnóstico por la facilidad con la que se clasifica a la hipertensión arterial como esencial, pero cualquier acción que permita preservar la función renal, mejorar el control de la hipertensión (rara vez se llega a la norma tensión a pesar de una corrección exitosa) y evite la diálisis, son más que justificantes para considerarle en el diagnóstico diferencial particularmente en sujetos refractarios al control medicamentoso. Actualmente, antes de recurrir a la angiografía y sus problemas, es posible emplear tecnología de imagen muy confiable (ultrasonido intravascular, etc.), lo que permite por lo menos considerar la posibilidad de manejo endovascular de la estenosis, particularmente la ocasionada por displasia fibro-muscular. En las estenosis por aterosclerosis, con el empleo de férulas intra vasculares (stents) también parece haber resultados halagüeños, lo peor que le puede pasar a un enfermo es que se evite el ofrecimiento de algo que podría facilitar su control.

Isquemia mesentérica.

A diferencia del riñón, la circulación mesentérica tiene múltiples colaterales e intercomunicaciones, baste con mencionar entre otras la circulación redundante ocasionada por la mesentérica superior e inferior a través del arco de Riojano (1580-1651), y de la arteria marginal de Drummond (1852-1932). Realmente en proporción a los casos de lesiones ateromatosas de la aorta abdominal, los de isquemia mesentérica son muy raros. Además de los resultantes de embolismo y problemas venosos, las trombosis ocurren como complicación de enfermedad aterosclerótica de larga evolución, y casi siempre existe historia de dolor abdominal con la ingesta de alimentos sobre todo en pacientes mayores y fumadores. La *angina intestinal* desencadena en el paciente el miedo a la alimentación (dolor),

desarrollan el síndrome “de la comida a poquitos” y no es raro que se asocie a lesiones ateromatosas en las coronarias u otras arterias periféricas, particularmente en mujeres. Dado lo rico de las anastomosis intestinales, se requieren por lo menos dos vasos ocluidos para dar sintomatología, sin embargo esto no es universal porque en autopsias se encuentran a veces lesiones múltiples severas asociadas a pocos o a ningún dato clínico de problemas intestinales.

En la actualidad el empleo de resonancia magnética y otras técnicas de imagen permiten el diagnóstico, sin embargo es conveniente recordar que la arteriografía sigue siendo el estándar de oro y que es útil en algunos casos para orientar los procedimientos de revascularización. En casos agudos, no hay muchos recursos diagnósticos además de la clínica, aunque parece ser que los niveles de lactato se encuentran elevados en el 90% de los pacientes con el problema, así como la elevación en orina de proteína fijadora de ácidos grasos intestinales. Una vez establecida la necrosis intestinal masiva, el pronóstico es francamente desalentador. Se recomienda ser más “agresivo” en el diagnóstico y mucho menos en las resecciones, cuando la situación es francamente irreversible sobre todo en sujetos mayores.

Isquemia cerebral.

Este problema en cuanto sucede, inicia una serie de situaciones patológicas en el SNC, entre las que se incluyen despolarización periinfarto, excitotoxicidad, inflamación y apoptosis así como ciertos mecanismos tardíos dentro de la zona periinfarto, la llamada zona de “*penumbra isquémica*” que influye en la fisiopatología del accidente vascular cerebral. La carencia de oxígeno y glucosa, ocasionan privación energética, la cual al prolongarse genera un respuesta neuronal anormal, conocida como “plasticidad sináptica”, que de alargarse llega a la alteración de la homeostasis iónica resultando en despolarización irreversible de la membrana, con hinchamiento neuronal.

Se hace el comentario anterior porque llegar a este estadio es altamente indeseable, pero si el clínico es sagaz, puede prevenirse, ya que con gran frecuencia en los problemas ateromatosos asociados a las lesiones del arco aórtico y particularmente de las arterias que irrigan al encéfalo, existen datos que alertan sobre el peligro inminente bajo la forma de *ataques isquémicos transitorios*. Ya se ha mencionado el asunto de las placas carótideas que definitivamente son una fuente de tromboémbolos debido a la alteración de las células endoteliales, la turbulencia local y la disminución de la adhesión, lo que conlleva a una patrón cíclico de literalmente, “regaderazos” de microémbolos, que pueden ser microfragmentos de la placa, del trombo e incluso de cristales de colesterol.

Estos ataques isquémicos transitorios, constituyen un síndrome de inicio súbito, con trastornos neurológicos fugaces que desaparecen en 24 hs, y que son premonitorios de un accidente vascular cerebral isquémico en el territorio irrigado por las carótidas. El problema real, es que son breves y clínicamente (aunque no histológicamente) parece haber recuperación total aunque haya lesiones silenciosas, no solo neuronales sino de las otras células de la neuroglia. El 10% de quienes sufren

un ataque de estos, está en gran riesgo de presentar otro grave e irreversible a las 48 horas y hasta 90 días después, sin embargo si llegan a ir al doctor, el comentario es de que “ya se sienten muy bien” y como si nada hubiese pasado. Esto obliga, como se dijo, a que el clínico sea ágil y perspicaz para identificarle, y considere efectuar los estudios de imagen pertinentes, para determinar el mejor manejo. Existe una variedad llamada “in crescendo” en la cual se repite el problema con más frecuencia pero igualmente con aparente solución espontánea. En resumen, los episodios breves de disfunción neurológica ocasionados por isquemia focal del cerebro o de la retina, con síntomas típicos y duración menor a una hora, sin evidencia de infarto agudo, deben ser considerados como una señal de alerta y son realmente una gran oportunidad para prevenir la catástrofe de los accidentes vasculares cerebrales isquémicos, ya que es posible el manejo médico preventivo y en su caso procedimientos quirúrgicos, incluyendo los endovasculares con posibilidades de éxito.

La endarterectomía ha sido el tratamiento de elección, sin embargo, aunque a largo plazo lleva a una franca disminución de accidentes isquémicos, en el postoperatorio inmediato, se reconoce la posibilidad de presentarlo, quizás porque en la zona arterial desnuda se forma un trombo, el riesgo disminuye con el paso de los días.

El propio cirujano debe estar enterado de que en el afán de atender al problema, su tratamiento exitoso en lo que concierne a la irrigación, puede generar un “*síndrome de hiperperfusión cerebral*” caracterizado por cefalea ipsilateral, hipertensión, convulsiones y déficit neurológico focal, después de la revascularización que es grave e incluso llega a desembocar en edema cerebral, hemorragias subaracnoideas e intra cerebrales y muerte. Afecta hasta al 3% de los sometidos a revascularización, en particular a aquellos a los que se reperfundan las áreas comprometidas con flujos mayores al 100% o más de su basal preoperatorio. Se considera que su patogénesis obedece a disfunción endotelial mediada por la liberación de radicales libres de oxígeno.

Síndrome de secuestro braquiocefálico y/o subclavio.

Se trata de un problema sistémico, que se presenta cuando la arteria subclavia se ocluye, con lo que el flujo de la arteria vertebral ipsilateral se revierte y es desviado hacia la circulación braquial. Se considera que este secuestro es la causa de los síntomas de la insuficiencia vertebro-basilar y de isquemia carotídea o de la extremidad superior. La manifestación clínica depende de que las otras arterias craneales estén permeables, últimamente al emplearse más la arteria mamaria interna para revascularización coronaria, el síndrome se ha hecho más “importante”. En casos de oclusión proximal de la subclavia, se puede revertir el flujo hacia la mamaria interna izquierda ocasionando isquemia coronaria. Un hecho interesante es que el diagnóstico se puede efectuar no sólo por médicos sino por optometristas ya que a menudo existen problemas visuales que buscan auxilio con estos técnicos que encuentran fragmentos de placa en la circulación de la retina a las que se les llama placas de Hohenhorst (1913-)

Vasos venosos.

Venas varicosas.

La sangre venosa regresa al corazón debido principalmente a la acción de bomba resultante de la contracción muscular como el bostezo, a la fuerza residual en la columna sanguínea resultante de la contracción miocárdica y desde luego a la presión intra torácica negativa. Las válvulas, son muy importantes para mantener un flujo unidireccional centripeto, por lo que cuando se alteran se produce reflujos con lo que aumenta la presión, dentro de un sistema vascular ya sea aisladamente o en combinación de los tres (superficial, perforante y profundo). En la extremidad superior es muy ocasional que suceda, pero en la inferior es frecuente sobre todo en la vena safena interna; hasta el momento no se reconoce una patología específica que ocasione esta insuficiencia, aunque más adelante se mencionan algunas causas que predisponen. Se ha llegado a proponer incluso alguna tendencia genética hacia la debilidad de la pared vascular venosa.

Las dilataciones tortuosas superficiales, resultan de la combinación del aumento de la presión intraluminal y de la debilidad de la pared vascular, presentándose el problema principalmente en las venas de las extremidades inferiores, aunque es posible que sean más frecuentes en las hemorroidales, también se encuentran en varios sitios como el esófago, duodeno, los conductos biliares, en intestino delgado, las azigos, las órbitas, etc.

La estasis venosa ocasionada por la bipedestación o la posición habitual de sentado, con las piernas hacia abajo, es sin duda el factor que más influye en las extremidades inferiores, ya que la fuerza de la gravedad se aplica constantemente sobre la columna sanguínea. En las mujeres, el embarazo juega un papel preponderante, así como la obesidad, el envejecimiento y alguna predisposición familiar. En los casos raros de *aplasia valvular venosa congénita*, aparecen desde la infancia. La insuficiencia venosa crónica también resulta de insuficiencia primaria valvular o síndrome pos trombotico. Se aceptan actualmente seis categorías que van desde unas cuantas venas que parecen hilos hasta la que se presenta con edema, decoloración cutánea, induración y ulceración.

En las poblaciones occidentales, las varices en las extremidades inferiores son literalmente endémicas ya que hasta el 70% de las mujeres (lo que obliga a pensar en una predisposición hormonal) y el 40% de los varones, presentan problemas crónicos predominando la insuficiencia venosa que puede manifestarse en los vasos superficiales o profundos, y asociarse a insuficiencia valvular de las bien reconocidas venas perforantes de Hunter J. (1728-1793) y de Dodd (contemporáneo), así como las del arco posterior de la pierna, o al compromiso de pequeñas venas secundarias que tienden a agruparse en racimos de telangiectasias (Gr. *tēle* distante + *angio* + *ectasia*).

Las lesiones de las válvulas profundas se pueden asociar en entre el 20% y el 60% de los casos con insuficiencia superficial, y esta combinación tiene el alto riesgo de complicarse con la aparición de trombosis venosa profunda, hiperpigmentación cutánea, lipodermatoesclerosis y úlcera varicosa. Entre el 20% y el 50% de los pacientes con varices superficiales también llegan a complicarse

con tromboflebitis externa, y es sorprendente en estos casos la en el 45% de ellos se demuestra trombosis profunda, mediante escáner con duplex en posición extrema de Trendelenburg (1844-1924).

Tradicionalmente, se había considerado que la insuficiencia venosa crónica obedecía más a problemas profundos y a síndrome pos trombotico, pero actualmente se piensa que predispone más a la aparición de úlceras, la insuficiencia primaria valvular con afectación de las venas superficiales, sin embargo aun existe controversia sobre el reflujo y el papel de las perforantes, lo que ha llevado a plantear con insistencia el manejo más agresivo de la enfermedad venosa superficial, no solo para prevenir sino para eliminar la insuficiencia profunda.

El advenimiento de técnicas menos invasivas, ha permitido el manejo temprano de las várices y seguramente con el tiempo se tendrán más datos estadísticos para justificarlo. Así mismo estos recursos con invasión mínima, han permitido el manejo de casos complejos incluyendo las lesiones relacionadas con insuficiencia valvular subfacial. Lógicamente la evaluación de los resultados será más acertada cuando todo mundo emplee la “Terminología Anatómica” oficial, en relación a este sistema venoso.

Las *úlceras venosas* son heridas crónicas que afectan a muchísimas personas, y si bien rara vez requieren amputación, cursan con gran morbilidad, no se diga lo cosotos de un tratamiento tan a largo plazo, y en ocasiones casi permanente, por las recidibas. Estas úlceras sin duda caen dentro del concepto de “*heridas crónicas*”, las cuales coinciden con envejecimiento celular y sistémico, isquemia, o lesiones locales por isquemia-reperfusión y colonización bacteriana. No se sabe con certeza su fisiopatología, pero se acepta que la presión elevada dentro del sistema venoso superficial y las dilataciones varicosas, comprimen a los capilares cutáneos y subcutáneos lo que ocasiona daño microvascular. Así mismo se ha propuesto la teoría de “atrapamiento” mediante la cual, la hipertensión venosa fuerza al fibrinógeno y otras macromoléculas, a escaparse hacia la dermis en donde “atrapan” a los factores de crecimiento que en condiciones normales son indispensables para mantener la integridad tisular. Otra teoría, asegura que el fibrinógeno en la dermis se polimeriza anormalmente, lo que da origen a la formación de una capa que actúa como una barrera pericapilar, que impide la llegada de oxígeno y nutrientes a la zona de piel comprometida. Es posible que también existan alteraciones en la fibrinólisis que evitan la lisis de la fibrina y su remoción. También se ha llegado a pensar que una vez que se ha formado la úlcera, los fibroblastos dérmicos no responden a la acción de los factores de crecimiento, con lo que se hace imposible que los mecanismos de cicatrización respondan adecuadamente. Recomendamos al lector asegurarse de que el diagnóstico sea el adecuado, ya que algunas otras patologías como la acrodermatitis crónica atrófica, pueden presentar lesiones semejantes pero con pronostico y tratamiento totalmente diferente, como es el caso de la morfea (escleroderma localizado), una infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, en la cual la piel presenta esclrosis, con abundante depósito de fibrina y atrofia de los apéndices cutáneos.

El problema es serio, no tanto en lo racionado con la longevidad de los pacientes sino con su calidad de vida. Las técnicas disponibles en la actualidad, cada día

con menor invasión tanto de tipo diagnóstico como terapéutico podrá, por un lado evaluar mejor a los pacientes y por otro de requerir menos agresión con lo que disminuye la incapacidad pos operatoria; y claro en espera de encontrar la solución definitiva de un problema no sólo muy común, sino lialmetne endémico. Sin embargo, no vemos como el humano podrá dejar de pagar el costo del privilegio de ser bípedo, y claro, la dicha de vivir en un mundo azul. Es muy recomendable hacer ejercicio, evitar el sobre peso, disminuir el numero de embarazos de cada mujer, y emplear algún sistema de compresión extrínseca a la aparición de la primera dilatación venosa en las extremidades inferiores.

Síndrome de vena cava superior.

Se trata se del bloqueo de este importante vaso que drena a la cabeza, el cuello, las extremidades superiores y la porción superior del tórax. Es conveniente recordar que la vena ázigos, drena en ella justo por encima del bronquio derecho y que esto establece una demarcación en la vena, existiendo una porción venosa por arriba de la desembocadura de la azigos, y claro, otra por debajo de ella.

Obviamente, la oclusión puede deberse a compresión extrínseca, ya que al igual que todas las venas tienen pared delgada y baja presión en su luz, de tal manera que la ocasionada por ganglios metastáticos o con linfoma, es una causa frecuente, así como lo puede ser el bloqueo intraluminal, ya sea por trombos o por infiltración-compresión neoplásica, lo que se encuentra actualmente en entre el 80%-85% de los casos; el compromiso *directo* por lesiones malignas también es una causa de temer, y entre ellas predominan cáncer pulmonar, linfoma y timomas. Sin embargo se debe tener presente que en estas épocas de grandes recursos tecnológicos, entre ellos las unidades de terapia intensiva, así como a la alimentación parenteral, hemodiálisis y derivaciones ventrículo-atriales, del 15% y el 22% obedecen a patología no maligna (¿iatrogénicas?), particularmente por la colocación dispositivos “venosos centrales”, marcapasos y cirugía de malformaciones congénitas, a lo que se suman patologías que no han dejado de existir del todo, como son problemas inflamatorios como mediastinitis crónica por histoplasmosis, tuberculosis y *Nocardia*, aneurismas de la aorta (incluyendo los sifilíticos) y bocio intra torácico entre otros. También puede originarse por ligadura quirúrgica del vaso, venulitis y compresión muscular.

Dado el amplio territorio que drena, es fácil comprender porque hay síntomas asociados a la estasis y la hipertensión craneal resultante que se manifiesta por mareos, ataxia, convulsiones, síncope, coma, plétora facial, dilatación de las venas del cuello y torácicas, edema de los miembros superiores, y cianosis en la porción superior del cuerpo. Los datos neurológicos, se acentúan al agacharse o en el decúbito, y pueden llegar a constituir una situación tan grave que algunos autores le han bautizado como una *emergencia neoplásica*. La disnea es un síntoma inicial y muy frecuente.

Cuando la obstrucción es alta, el desarrollo de la circulación colateral vicariante, implica dilatación de las venas que buscan una vía de drenaje alterna, hacia el sistema de la azigos—hemiazigos para drenar al corazón vía el segmento de la cava superior aún permeable, formándose dilataciones venosas y hasta várices en los

vasos torácicos, la mamaria interna y el plexo venoso del esófago cervical en donde aparecen várices esofágicas que van “bajando” a diferencia de las que resultan de oclusión portal que van “subiendo”. Finalmente la sangre regresa por el sistema ácigos-hemiazigos, a la cava superior y de ahí al corazón. Cuando la oclusión es baja, entonces el drenaje debe hacerse hacia territorio que se abra colateralmente a la cava inferior, y entre otros se dilatan los plexos para esofágicos buscando a la vena porta y las varices resultantes se identifican más en los dos tercios superiores del esófago aunque se llegan a encontrar en toda su longitud.

Se trata de una patología seria que requiere de diagnóstico etiológico y manejo de acuerdo a la causa. En neoplasias la radioterapia de urgencia puede ser un buen paliativo, en problemas trombóticos el retiro de los dispositivos intra vasculares y la trombolisis; también se ha recurrido a la colocación de férulas intra vasculares y en casos, de grandes bocios intra torácicos, afortunadamente cada día más raros, la tiroidectomía puede ser la solución.

Síndrome de vena cava inferior.

La oclusión progresiva da lugar a la aparición de circulación colateral particularmente a través de los plexos paravertebrales y rara vez, cuando la luz llega a la obstrucción completa, se presenta edema o dilatación venosa superficial en la mitad inferior del abdomen.

Las neoplasias primarias de la cava como el leiomiomasarcoma y otras como el tumor de Wilms de origen renal, que pueden llegar a cursar con varicocele derecho por bloqueo de la vena gonadal de ese lado, tienen una tendencia muy marcada a crecer dentro de la luz, algunos “pegados” a la pared y otros como proyección de la masa tumoral primaria, obviamente el tratamiento quirúrgico implica además de la resección en bloque de la neoplasia la del segmento venoso afectado. Algunos otros, como los pancreáticos y hepáticos o de vías biliares, pueden invadir la pared, afectar total o parcialmente su periferia y rodearla, lo que hace imposible su disección sin resecarlo.

La mayor parte de los trombos que se encuentran en la porción distal, son proyecciones de los formados originalmente en las venas femorales o iliacas sin embargo, al igual que en la superior, cada día se “invade” más como sucede en menores y pacientes con trauma severo en los que se emplea con frecuencia la canulación de este vaso a través de las venas femorales.

El síndrome de Budd (1808-1882)-Chiari (1851-1916), resulta de la afectación al flujo venoso que puede ir desde la aurícula derecha hasta las pequeñas venas intra hepáticas, compartiendo clínicamente algunas características clínicas de la llamada *obstrucción membranosa* de la cava inferior, que algunos grupos consideran dentro de las causas del síndrome, y que otros lo catalogan como una entidad distinta llamándole “hepato-cavopatía obliterativa”, la cual es predominante en Asia y África. El origen de la membrana se desconoce aunque algunos autores señalan que puede haber sido originado por trombos.

En la variedad occidental, el síndrome se asocia a problemas que cursan con estados hipercoagulables, como el síndrome antifosfolípido, enfermedad mieloproliferativa, mutaciones en los factores de la coagulación, policitemia

rubra vera, tumores, infecciones y embarazo. En algunas ocasiones se considera idiopático. El bloqueo generalmente se encuentra en la desembocadura de las venas suprahepáticas hacia la cava, sin embargo pueden extenderse hasta el corazón derecho. Cursa con hepatomegalia, ascitis, dolor e insuficiencia hepática

En general se acepta que en procedimientos oncológicos, la resección circunferencial del vaso no requiere de reconstrucción, sobre todo si se tiene la precaución de no lesionar precisamente los vasos venosos vecinos a la columna vertebral, sin embargo existen grupos que la reparan con injertos basados en que ocasionalmente hay edema y algunos caso de trombosis venosa en los miembros inferiores, sin embargo su frecuencia y gravedad no se consideran tan serios como para considerar que deba efectuarse de rutina la restauración circulatoria.

Así mismo se ha considerado la posibilidad de que exista alteración en la función renal por la ligadura-resección de la vena por encima de las renales. La oclusión quirúrgica de la vena renal izquierda es relativamente inocua siempre y cuando se conserve la integridad de las venas gonadal y suprarrenal izquierdas, sin embargo la vena derecha tiene menos colaterales y por ello las posibilidades de alteración en su función son mayores, sin embargo todo depende de la circulación colateral existente.

La oclusión aguda de la cava inferior por compresión extrínseca benigna, como sucede en las embarazadas que cursan en su tercer trimestre, puede al disminuir bruscamente el retorno venoso hacia el corazón, ocasionar síncope severo a lo que se ha denominado “síndrome útero cava” o “síndrome de hipotensión supina”, el que se previene recostando a estas pacientes sobre su costado izquierdo, y *nunca* en decúbito dorsal permanente. Desde luego hay que recordar que esta oclusión súbita, genera dicha respuesta en un ambiente con características hemodinámicas muy específicas y que son particulares de la mujer gestante, y no necesariamente sucede en sujetos en los que por ejemplo se liga el vaso por razones técnicas.

*Flebitis (Gr. **phlebos** = vena).*

Se trata de la inflamación de una vena, y existen varias clasificaciones en base a su etiología y el grado de compromiso de la luz vascular. Cuando es por trombo, como se ha mencionado con anterioridad, se llama tromboflebitis, si obedece a la administración de un medicamento se conoce como química, cuando la luz se obstruye se denomina plástica, proliferativa o adhesiva, de complicar a la trombosis venosa profunda se denomina azul o flegmasía (Gr. *phlegmasia* inflamación) cerúlea (L. *caeruleus* = azul) dolens. La flebitis purulenta o séptica se relaciona con procesos infecciosos severos como la erisipela, endometriosis o peritonitis y en estos casos siempre existe el peligro del desprendimiento de émbolos sépticos generando abscesos metastáticos.

Cuando Wren ((1632-1723) empezó a administrar diversas sustancias en las venas, se abrió una nueva era en la medicina, sin embargo desde el inicio mismo, no estuvo exenta de riesgos a juzgar lo que describió vividamente Clarck, su compañero de laboratorio, al señalar que “*El fenómeno venoso, ocurrió una y otra vez a tal grado, que nos llenó de tantas dudas que llegamos a pensar si alguna vez, este tipo de intervenciones podrían ser efectuadas sin riesgos*”

Claro ellos pretendieron administrar a sus animales de experimentación vino, leche, caldos y algunos otros líquidos, cosa que parece ha cambiado algo.

Actualmente la canulación venosa superficial, profunda o ambas son sin duda un pilar de la terapéutica médica, particularmente la intra hospitalaria, sin embargo la osadía de la invasión del sistema vascular no está exenta de riesgos, en estos momentos, la principal causa de las flebitis es infecciosa o química, precisamente por la introducción de cuerpos extraños tanto en las venas superficiales como las profundas, para la administración de medicamentos o toma de muestras sanguíneas.

Los microorganismos pueden provenir de la flora endógena cutánea, o ser extrínsecos procediendo de las manos del personal, de las soluciones desinfectantes o de las infusiones contaminadas, y en ocasiones por vía hematógena a partir de focos purulentos lejanos. El principal causante es el estafilococo coagulasa negativo, sin embargo el *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Cándida spp*, *Corynebacterium spp*, *Enterococcus spp*, los bacilos entéricos Gram—y algunos otros llamados misceláneos, también contribuyen a originar este serio problema.

Hay que tener en cuenta que la irritación, causada por el cuerpo extraño intravenoso o los líquidos transfundidos, ocasiona disminución de la función inmune del endotelio, lo que facilita que sea un sitio “agradable” para que se adhieren los microorganismos con prontitud, formando de inmediato una “**biopelícula**” con su matriz polimérica hidratada. Esta “lama” incluye polisacáridos, ácidos nucleicos y proteínas. También pareciera ser que las bacterias y los hongos, se comunican entre sí para cooperar organizadamente al invadir a la superficie endotelial, y una vez que tienen “quórum” se inicia una cascada de expresión proteica que termina en la formación del fenotipo de dicha biopelícula, que le permite evadir las defensas del huésped y le hace resistente a la acción local o sistémica de los antibióticos. Para empeorar las cosas, parece ser que deliberadamente, puede liberar bacterias para formar otros focos infecciosos a distancia. Desde luego este mecanismo no es exclusivo de las venas ni es únicamente originado por la administración o canulación de las mismas, se trata de una invasión bacteriana universal, que tiene como objetivo hacer que los microorganismos cuenten con las defensas necesarias, para impedir que sus archi enemigos, las sustancias naturales que hoy llamamos antibióticos logren su objetivo primario de destruirles.

En algunos territorios, la flebitis tiene implicaciones particulares.

La *flebitis craneal supurativa*, es consecuencia de émbolos sépticos provenientes de focos infecciosos en la cabeza, que entran al sistema circulatorio endocraneal a través de las venas emisarias, particularmente hacia los senos de la duramadre, sobre todo los cavernosos, laterales y el sagital. Llegan a ocasionar edema e infarto hemorrágico cerebral, hidrocefalo, cuadros cráneo hipertensivos y contribuye a la formación de abscesos intra parenquimatosos cerebrales, empiema subdural, abscesos epidurales y meningitis.

La contaminación de la vena umbilical llega a generar trombosis de la vena porta y es una de las causas de hipertensión portal extrahepática, también suele ocasionar abscesos hepáticos en el recién nacido.

Una causa rara pero no inusual en áreas endémicas, es la invasión endotelial por *Mycobacterium leprae*, ocasionando la llamada *flebitis lepromatosa* que afecta a los capilares terminales de los vasos superficiales de la piel y los órganos, así como a los medianos e incluso los grandes de los de las extremidades de algunos enfermos de lepra lepromatosa o con la variedad tuberculoide, aunque en estos últimos es mucho más rara la lesión venosa. En ellos, los vasos presentan granulomatosis epitelial focal en la íntima, con edema y reduplicación de la lámina basal que tiende a engrosarse y producir oclusión. En la variedad lepromatosa se encuentran bacilos en las lesiones endoteliales, cosa que no sucede en la tuberculoide en la cual son evidentes los granulomas. Se puede identificar fibrosis en la vena porta, las venas superficiales de las extremidades, e incluso otros vasos como la vena yugular externa. De hecho actualmente se piensa que la lesión de la *vasa nervorum* es la predisponente de la invasión neural por el bacilo, ya que afecta primero a los vasos y los linfáticos del epineurio para de ahí diseminarse a vasos más pequeños ganando mediante ellos, acceso a perineurio y endoneurio.

Los usuarios de drogas intra venosas “ilícitas”, constituyen un problema serio en relación a las infecciones vasculares. Simplemente para imaginarse lo colosal de la dificultad, baste recordar que emplean artículos contaminados para la aplicación de las drogas, la técnica de inyección es carente de toda asepsia y antisepsia, el uso frecuente de la saliva, para preparar la piel y las agujas, explica porque reiteradamente se aísla flora bacteriana característica de la boca, particularmente en abscesos perivascuales, se aplica en sitios con nula higiene, las drogas o sus diluyentes están contaminados, se comparten las agujas, y viven en promiscuidad sexual, a veces están en estado permanente de confusión mental, y algunos son portadores de alteración seria de su inmunidad mediada por células. A esto se suma, que con frecuencia los drogadictos tienen acceso a antibióticos que usan de manera empírica, lo que genera resistencia bacteriana y altera su flora normal. Después de varias aplicaciones presentan abscesos en los sitios de las veno punciones, los que son peligrosos porque cuando se aplican otra dosis a través de esos sitios, ocasionan bacteremia y microémbolos sépticos que se anidan en huesos y articulaciones, el espacio peridural espinal, el corazón e incluso al encéfalo y el bazo produciendo abscesos. No es raro encontrar además, fragmentos de agujas en la periferia de las venas lo que es un riesgo real para el personal médico al manejar a estos pacientes. Otros problemas infecciosos no necesariamente vasculares, pero adquiridos por el acceso vascular, o los intentos para hacerlo, son las hepatitis B y C, el SIDA, el botulismo y el tétanos.

Vasos y ganglios linfáticos.

El sistema linfático, constituye una red independiente para la circulación de líquido, a través de **casí todo** el cuerpo, siendo la excepción el cerebro y las meninges en donde no existen. Contribuye al reingreso al sistema vascular del líquido y las proteínas que se han filtrado a través del endotelio capilar, hacia el intersticio y los tejidos circundantes, en donde además se encuentran macromoléculas y células, que paulatinamente son reabsorbidas hacia este sistema circulatorio paralelo, cuyo desarrollo está muy relacionado con el del sistema venoso, lo que explica

que algunos de sus problemas como el higroma quístico, están relacionados con anomalías venosas, situación que el cirujano debe tener en mente antes de iniciar un intento de remoción quirúrgica.

Esta “linfa” (L. *lymph*a = agua) se transporta por los *vasos linfáticos iniciales*, término que incluye los capilares linfáticos que no tienen válvulas y a los precolectores de doble válvula, además de otros más gruesos, colectores y con tantas válvulas que tienen apariencia de rosario, por los que la linfa llega a los ganglios linfáticos y que les atraviesa, para verterse finalmente, a la circulación venosa a través del conducto torácico. Se trata pues de recordar, que el sistema linfático en íntimo contacto con la matriz extracelular, recolecciona de todo el territorio corporal su contenido, el cual lento, permanente y a baja presión fluye incesantemente hacia el torrente sanguíneo venoso., gracias al bombeo por la delgada capa de músculo liso de los linfáticos de mayor calibre, así como de la presión ejercida sobre ellos por la contracción de los músculos estriados circundantes, la pulsación arterial, y la “succión” por la presión intra torácica negativa, todo ello fuerzas que determinan su flujo centrípeto. Como todos recordamos, los vasos linfáticos ayudan al sistema inmune con la vital función de transportar células blancas dentro de los llamados órganos linfáticos como las amígdalas, el timo, el bazo, las placas de Peyer y desde luego los ganglios linfáticos.

El “quilo” (L. *chylus* = jugo) que transporta el conducto torácico, merece especial atención ya que, a diferencia de la linfa que transita por los linfáticos tradicionales, este es opalescente y si se deja en reposo se separa en tres capas, una superior cremosa rica en quilo micrones, una lechosa intermedia y una en el fondo celular. No es irritante, lo que explica porque no hay engrosamiento pleural en casos de quilo tórax, además es estéril ya que no desarrolla evidencia de contaminación bacteriana, aún después de varias semanas de mantenerle a temperatura ambiente. La concentración de electrolitos es similar a la del plasma, tiene más de 30 grs de proteínas por litro, y el componente celular es mayoritariamente de linfocitos T. Esto explica porque la pérdida prolongada de quilo ocasiona desnutrición, deshidratación y alteración de electrolitos, además de hipo lipemia e inmunodeficiencia, por lo que ni las toracentesis frecuentes ni los drenajes pleurales prolongados, son una buena opción para su manejo

Linfangitis

La *linfangitis* es una inflamación habitualmente de los canales linfáticos superficiales, que puede ser aguda, ocasionada por bacterias y filarias, o crónica producida por hongos y Micobacterias. En la mayoría de los casos, los linfáticos inflamados se ven como tallos rojos rodeados de eritema y edema de la piel circundante. Frecuentemente, a pesar de que desaparezca la etapa aguda, persiste bloqueo de los vasos y se genera linfedema persistente. En algunas ocasiones como sucede con la esporotricosis cutánea, aparece una forma crónica que cursa con una respuesta mixta, supurativa y granulomatosa.

La mayoría de las veces las linfangitis agudas bacterianas se ocasionan por estreptococos del grupo A y en menor proporción de otros grupos, a veces participa el *S. aureus* y rara vez la *Pasteurella multocida*, que se encuentra en el 90% de las bocas felinas, pero que **no** produce la enfermedad por rasguño de gato.

Los “tallos rojos” o rayos, se orientan hacia donde se encuentran los ganglios linfáticos regionales los cuales son dolorosos y están crecidos. Los cambios cutáneos a veces aparecen después de un par de días de manifestaciones sistémicas (cefalea, fiebre, etc.). Los linfáticos comprometidos, están dilatados y con la presencia en su interior de un exudado de neutrofilos e histiocitos, que no es raro se extienda hacia la periferia llegando a comprometer a la piel y tejidos circundantes, apareciendo celulitis y abscesos focales. De no contenerse el proceso infeccioso en los ganglios regionales, la infección puede ocasionar bacteremia. En ocasiones el linfedema residual, predispone a la aparición esporádica de nuevos episodios infecciosos, y los casos repetidos de linfangitis producen obstrucción linfática progresiva que acaba por desarrollar la llamada *elefantiasis nostras* (de clima templado), en la que la filaria no tiene nada que ver, y que llega a un tamaño literalmente grotesco de la zona afectada que habitualmente son las extremidades inferiores, aunque también ocurre en otros sitios como el escroto y el abdomen, en donde el edema, fibrosis de la dermis y los tejidos subcutáneos y los cambios cutáneos hiperqueratósicos, le dan la apariencia de empedrado, de donde se desprende el nombre de *paquiderma verrugosa*; esta zona colonizada por múltiples bacterias y hongos, despiden mal olor y presenta costras que al caerse dejan una superficie húmeda “llorosa” de linfa. Hay que tener claro que entre más infecciones recurrentes, hay más daño, por lo que es muy recomendable la prevención de los casos de linfangitis, y la aparición del edema mediante vendaje compresivo y tratamientos prolongados con antibióticos. En ocasiones se recurre a derivaciones linfo-venosas, pero puede terminar en amputación.

En zonas infestadas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia Malayi* y *Brugia timori* se presenta linfangitis y/o linfadenitis aguda, ocasionada porque un mosquito libera las larvas de estas *filarias* a un huésped potencial, al momento de chupar sangre para alimentarse. Estas maduran en los canales linfáticos en donde llegan a sobrevivir hasta cinco años, reproduciéndose y liberando microfilarias hacia el torrente sanguíneo, en donde parece ser que son inocuas a pesar de ser muy abundantes, pero que infestan a otro mosquito al picar con lo que continúa la cadena de transmisión hacia otro ser humano. Esta filarisis linfática, es la segunda enfermedad parasitaria más frecuente después del paludismo, y siempre se debe considerar como de posible aparición en sujetos que viven permanentemente en zonas de riesgo, o en sujetos que han residido temporalmente en las mismas como turistas, hombres de negocios o personal militar.

Las filarias adultas, secretan factores que causan dilatación de los canales, linfedema y finalmente elefantiasis, además de producir sin duda, algunas moléculas que evaden o inhiben las defensas inmunológicas del huésped, por lo que únicamente son capaces de formar granulomas alrededor del parásito adulto, con lo que se detiene la producción de microfilarias y explica porque algunos pacientes afectados, no constituyen un peligro de transmisión al no identificarse filarias circulantes, pero en donde las adultas siguen afectando a la circulación linfática.

Sin embargo hay muchos otros que si son “*microfilarémicos*” permanentes asintomáticos, quizá porque al vivir en áreas endémicas, estuvieron expuestos desde el periodo prenatal a los antígenos del parásito lo que ocasionó tolerancia

inmunológica del huésped, sin embargo son “portadores sanos” y constituyen un riesgo muy serio para el resto de la población.

En algunos pacientes, llega a existir hipersensibilidad hacia las microfilarias mediada por IgE, ocasionando la llamada “eosinofilia pulmonar tropical” que desemboca en enfermedad pulmonar restrictiva.

En sujetos no residentes, con exposición temporal, generalmente el cuadro clínico es vago y realmente no característico, con síntomas como dolor e hinchazón de los genitales o linfangitis en los brazos y las piernas.

En la infestación crónica de los residentes en zonas endémicas, la obstrucción de los canales linfáticos, se caracteriza inicialmente por cuadros repetitivos de funiculitis, epididimitis y orquitis. En otros por linfedema del escroto, pene, vulva, piernas o brazos, existiendo hidrocele y crecimiento ganglionar. En casos muy graves y de larga evolución literalmente exuda linfa quilosa del escroto, y en las piernas hay fibrosis subcutánea e hiperqueratosis epitelial lo que en el seno hace pensar en cáncer. En esta elefantiasis además de los canales dérmicos dilatados, los infiltrados linfocíticos y los depósitos focales de colesterol, la piel del escroto está engrosada y en los linfáticos o nódulos se identifican filarias adultas, ya sea vivas, muertas o calcificadas, rodeadas de muy poca o nula inflamación y gran eosinofilia, con hemorragia y fibrina a lo que se ha llamado *funiculo epididimitis filarial recurrente*, además de granulomas muy parecidos a los de las infecciones por Micobacterias. Es la causa más frecuente de quiluria y resulta de la apertura de los linfáticos dilatados hacia el aparato urinario.

El diagnóstico no es tan fácil, desde luego si se encuentran microfilarias en la sangre (las muestras se toman a media noche) el asunto es simple, pero si no las hay podría tener que recurrirse a ultrasonografía escrotal y a alguna de las pruebas comerciales para detectar antígenos específicos. A veces se tiene que llegar a la biopsia.

Actualmente hay una verdadera cruzada para eliminar este terrible problema llamada “Programa Global para la Eliminación de la Filariasis Linfática” coordinada por la OMS, basada en la aplicación de una o dos de las tres drogas seleccionadas que son dieticarbamazina, ivermectina y albedazo, en dos dosis únicas anuales, a todos los habitantes de las zonas endémicas por un periodo de entre cuatro y seis años, que es el tiempo de vida reproductiva de la filaria adulta. Con ello se pretende terminar con la transmisión ya que al eliminarse el microfilariasis en todos los habitantes, el mosquito vector ya no se infestará (¡aunque siga chupando!). Dado que no es raro que se superpongan infecciones por estreptococo, la penicilina es un buen recurso para el manejo de las lesiones cutáneas. El manejo del problema linfático, requiere de cuidados físicos de las extremidades, y es siempre muy recomendable que se empleen los mosquiteros que por cierto en muchas comunidades se obsequian.

En raras ocasiones, el mixedema pretibial de la enfermedad de Graves (1797-1853) llega a ser tan importante que se asemeja a la elefantiasis nostras verrugosa, hay que tener esto presente en el diagnóstico diferencial y obviamente para el tratamiento.

A diferencia de las linfangitis mencionadas previamente, las *crónicas granulomatosas*, tienen un curso lento, con poco dolor y síntomas sistémicos

mínimos. Ejemplo de ellas, es la esporotricosis, que es una micosis subcutánea de distribución mundial, con incidencia en los países tropicales y graves en sujetos inmunodeprimidos. Es la enfermedad de los jardineros, porque basta un arañón al cortar una rosa, para se pueda contaminar con un hongo de rápido crecimiento que se llama *Sporothrix schenckii*, el que al ser inoculado, se disemina hacia los canales linfáticos y a través de ellos a los ganglios regionales. Aunque hay diversas expresiones del problema, la más común es la variedad linfo cutánea generándose lesiones satélites a lo largo del trayecto linfático. Rara vez es diseminada, en cuyo caso cursa con píelonefritis, orquitis, sinovitis meningitis o infección ósea. Se manifiesta como un nódulo indurado en el sitio de la abrasión, el que tiende a ulcerarse a partir de un absceso central, la lesión se llama “chancro esporotricotico” y no es doloroso. Afecta más a la cara y a la extremidad superior y los linfáticos están indurados. El tratamiento es a base de itraconazol

Otras linfangitis nodulares son ocasionadas por varias micobacterias, como *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. chelonae* así como *N. asteroides* y *N. basiliensis* y son más raras las debidas a leishmaniasis, estafilococo, botriomicosis y tularemia.

La linfangitis esclerosante del pene se caracteriza por una lesión que semeja una cuerda, translúcida en el surco coronal con extensión ocasional hacia el cuerpo peniano, típicamente no presenta ulceración ni erosión. Se describe en hombres con vida sexual activa entre los 18 y los 66 años y se asocia muy enfáticamente como consecutiva a una sesión sexual prolongada y vigorosa. Además de este antecedente, no se ha podido asociar a algún otro y no existe una relación definitiva con enfermedades veneras o sistémicas aunque se ha especulado mucho al respecto. Tiende a remitir espontáneamente, pero no es infrecuente su recurrencia en sujetos que continúan con la misma actividad sexual.

En algunas ocasiones, el manejo de sustancias irritantes predispone al contacto con ellas, y puede ocasionar una irritación que se parezca a una linfangitis superficial, a esto se ha llamado *ppseudo linfangitis*, entre lo que también se incluyen las fitofotodermatitis, como la ocasionada por la cáscara y el zumo del limón.

Linfadenitis

Los ganglios linfáticos actúan como filtros recibiendo y removiendo los diversos agentes infecciosos que les llegan a través de los canales linfáticos. En ellos estos pueden ser destruidos mediante una respuesta rápida, o anidarse y ocasionar un problema de larga evolución. En consecuencia, la *linfadenitis* es una inflamación aguda o crónica de los nódulos linfáticos y puede afectar a uno solo, a varios, o a todo un grupo a donde drena un área anatómica, ocasionando la linfadenitis regional, y es factible que se presente el compromiso de muchos grupos ya sea al mismo tiempo o en diferentes etapas y entonces se denomina linfadenitis generalizada. Los ganglios afectados, pueden supurar, no hacerlo, presentar necrosis y cursar con infamación caseosa dependiendo del agente infeccioso.

Desde luego, la linfadenitis es un crecimiento de los ganglios, pero no todos los aumentos de volumen son inflamatorios, y es indispensable que la causa de la “adenopatía” se identifique ya que sería un terrible error considerar el problema

como benigno, inflamatorio, infeccioso, pasajero y tratable con medicamentos antibacterianos, cuando en realidad se trata de un compromiso neoplásico. En este apartado se hará sólo énfasis en problemas infecciosos.

En los casos agudos, los agentes infecciosos ocasionan hiperplasia de las células que rodean a los sinusoides, existe infiltración por leucocitos y a la inflamación se puede agregar la formación de un absceso, no siendo inusual encontrar en un mismo grupo de ganglios, diferentes etapas del proceso. El *Staphylococcus aureus* es la bacteria que más participa en esto, aunque también lo hacen los estreptococos del grupo A, y en menor proporción otras bacterias, algunos virus como en la mononucleosis infecciosa y hongos.

Ciertos agentes infecciosos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Hitoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, y varias Micobacterias atípicas, ocasionan necrosis caseosa (L. **caseus** = queso).

En el linfogranuloma venéreo (serotipos L1, L2, L3 de *Chlamydia trachomatis*), enfermedad por rasguño de gato (*Bartonella henselae*), tularemia (*Francisella tularensis*), y yersiniosis (*Yersinia pestis*), se presentan abscesos ganglionares granulomatosos, semejantes a los que se presentan en las linfadenitis por hongos, o en la enfermedad granulomatosa crónica que se considera como una inmunodeficiencia primaria en la cual los fagocitos no pueden destruir algunas bacterias y hongos. (¿especie *Trichosporon*?).

El *Toxoplasma gondii* ocasiona hiperplasia folicular reactiva, con racimos de histiocitos epiteloideos localizados en las zonas corticales y para corticales borrando los márgenes de los centros germinales.

La linfadenitis no granulomatosa (o histiocítica) necrosante, se ha asociado a algunos padecimientos probablemente de naturaleza infecciosa, pero en los cuales no ha sido posible identificar aún el agente causal como es la linfadenitis de Kikuchi-Fujimoto, la enfermedad de Kawasaki y el lupus eritematoso sistémico. Un tipo de linfadenitis necrosante viral, ha sido asociado a virus como el del herpes simple y al parvo virus B19.

En la linfadenitis crónica, la respuesta es histológicamente proliferativa con hiperplasia de las células reticulo endoteliales, y centros germinales grandes con dilatación de los senos linfáticos, que están llenos de células mononucleares. Realmente es un hallazgo muy inespecífico y lo peligroso es que se interprete como inflamatorio cuando es parte de un problema linfo proliferativo. La linfadenitis granulomatosa puede llegar a ser grave en casos no tratados de tuberculosis o infecciones por hongos.

Una variante de linfadenitis crónica, es la dermatopática, asociada a problemas cutáneos, que cursan con prurito crónico y afectan a los ganglios regionales, los que presentan hiperplasia de las células reticulares en los folículos germinales y de las células de recubrimiento sinusoidal, así como acúmulo de lípidos y melanina en los macrófagos, por lo que también se ha llamado *retículo endoteliosis lipomelanotica*. Se llega a confundir con problemas linfoproliferativos, y a veces hay que recurrir como en casos en que se sospecha linfoma T cutáneo, a la determinación clonal de las células en los ganglios, para establecer la causa de la linfadenopatía y excluir sobre todo linfoma primario de la piel.

Una forma de sospechar, y hasta establecer el diagnóstico diferencial en estos casos, es que el clínico las catalogue por ejemplo, como regionales sin o con ruptura ganglionar.

Esto hace posible que se piense que una inguinal con bubas es una posible manifestación de chancroide, plaga, melioidosis y linfo granuloma venéreo, o que una úlcera y linfadenopatía regional sea un síndrome ulcero-glandular, que puede estar ocasionado por tularemia, fiebre por mordedura de rata, ántrax, o enfermedad por rasguño de gato.

La asociación de conjuntivitis no purulenta con linfo adenitis submandibular y preauricular, constituye el *síndrome óculoglandular* que puede ser ocasionado por tularemia, listeriosis, enfermedad por rasguño de gato, y queratoconjuntivitis epidémica.

Las linfadenitis regionales con supuración, pueden ser piogénicas u ocasionadas por varias Micobacterias, fiebre escarlatina, plaga, tularemia, melioidosis, y rasguño de gato.

En resumen, la linfadenitis debe ser cuidadosamente evaluada, el interrogatorio y la exploración física orientan mucho hacia el diagnóstico. Es conveniente recordar que muchas de las enfermedades mencionadas son raras y probablemente hasta desconocidas por el lector, pero en los tiempos actuales se debe tener presente que varios de los agentes mencionados, se han considerado como armas biológicas, y de ello desgraciadamente ya nadie está a salvo.

El cirujano es requerido con frecuencia para efectuar biopsias ganglionares, y nunca debe olvidar que en el momento mismo de la extracción, se deben tomar las muestras necesarias para cultivos (aerobios y anaerobios), improntas una de las cuales deberá ser teñida de inmediato con técnica de Gram, y el resto del ganglio manejado con máxima delicadeza, colocado en un medio de conservación adecuado y enviado a estudio histopatológico.

Linfedema

Así se denomina a la acumulación en el espacio intersticial del tejido celular subcutáneo, de la linfa rica en proteínas sin compromiso a las masas musculares. La capacidad de transportación de los linfáticos se puede ver reducida porque existan menos linfáticos de los requeridos (causa congénita, remoción quirúrgica), por función inadecuada (secuelas de linfangitis, posradiación) o por incremento en la cantidad de linfa que debe ser transportada, como sucede en casos como el edema hiperproteico, aumento de la presión osmótica, lesiones perilinfáticas, o excesivo depósito de grasa.

El aumento de la carga de linfa, incrementa la osmolaridad perilinfática, lo que invierte el equilibrio de Starling y hace que se acumule más líquido extravascular, generándose baja en la tensión de oxígeno, disminución de la función de los macrófagos y una respuesta inflamatoria crónica a la que sigue fibrosis paulatina, crecimiento de la extremidad, cambios de coloración y aparición de "piel de naranja". Las características del líquido extravasado, favorecen el crecimiento bacteriano, y las infecciones repetidas contribuyen al daño linfático adicional, lo que además de perpetuar, agrava el problema.

Puede ser **primario** producido quizá por alguna alteración genética como el síndrome de Turner o de origen desconocido, y **secundario** ocasionado por una causa bien identificada como la ya mencionada filariasis. Es factible que afecte a una o más extremidades y algunas otras áreas como la cara.

El primario obedece a un desarrollo anómalo del sistema linfático y constituye hasta el 10% de los casos. La llamada enfermedad de Nonne (1861-1959)-Milroy (1855-1942)-Meige (1866-1940) es el linfedema presente al nacimiento y constituye el 15% de los primarios, en todos ellos debe estudiarse el cariotipo. Se consideran hereditarios y en algunas ocasiones están asociados a hipoparatiroidismo, microencefalia, linfagiectasia intestinal, ptosis, síndrome de uñas amarillas y derrame pleural, anomalías arteriovenosas cerebrales y defectos congénitos del corazón. En varias familias se le ha ligado al cromosoma 5q34-q35 con mutación en FLT4 que codifica el receptor-3 del factor de crecimiento endotelial, y en otras a mutaciones de FOXC2. La clasificación actual de este grupo, se ha basado como se vera a continuación, en el criterio de la edad de inicio, pero aun falta un análisis sistemático de la penetración de la enfermedad, ya que no está claro si esto está determinado por modificadores genéticos o ambientales.

En ocasiones los signos se detectan hasta la segunda o tercera década de la vida, pero si lo hace durante la adolescencia se denomina *linfedema precoz* y si aparece después de los 35 se le llama *linfedema tardío*.

El precoz es el más frecuente de los primarios (94%) y predomina en mujeres (87%); casi siempre afecta las extremidades inferiores y de estas más a la izquierda, localizándose en el pie y la pantorrilla, en pocas ocasiones en las superiores y la cara.

El tardío es más raro (10%) la mayoría de las veces se asocia a trauma menor o a una celulitis que afecta a los pocos conductos funcionales.

El secundario, puede deberse a muchos factores. Las causas más identificadas son, cirugía, infección, trauma, tumores, radiaciones, enfermedad venosa y la filariasis la afecta a unos 80 millones de seres humanos. El pos traumático, ue se presenta alrededor de las heridas tanto agudas como crónicas y contribuye a serias alteraciones en la cicatrización, es un viejo y desagradable conocido de los cirujanos.

Habitualmente los enfermos no refieren dolor, pero si lo hacen, bligadamente hay que pensar que el origen puede ser una neoplasia maligna que está invadiendo a los nervios perivasculares.

Es conveniente recordar que en ocasiones se puede confundir con mixedema y lipedema. El primero obedece al acúmulo de sustancias mucinosas en la piel, y el segundo al depósito anormal de sustancias grasas en regiones subcutáneas, generalmente entre la pelvis y el tobillo. Habrá que hacer el diagnóstico diferencial con estas entidades.

El tratamiento es complejo y va orientado a reestablecer el balance entre la carga linfática y la capacidad de transportación de los canales, sin embargo aun hay un largo camino que recorrer antes de contar con recursos médicos y quirúrgicos universalmente satisfactorios.

Conducto torácico.

Mide aproximadamente 40 cms de longitud y es un sistema de drenaje linfático que se origina en la cisterna quilosa que se localiza a la altura de la segunda vértebra lumbar. Recibe a la linfa rica en quilo micrones formados en el intestino. Diariamente este tubo de entre 1 mm y 4 mm de diámetro, transporta en dirección caudal, y dependiendo de la dieta, de 1500 cc a 2500 cc de linfa proveniente del aparato digestivo y de las extremidades inferiores, para que se vacíe en la base del cuello, justo en la unión de las venas subclavia y yugular interna izquierdas. Entra al tórax a través del hiato aórtico, por el lado derecho de la columna vertebral, entre la vena azigos y la aorta; en el mediastino posterior se mantiene extrapleural a la derecha de la cara anterior de los cuerpos vertebrales, sin embargo, al alcanzar la carina traqueal a la altura de la quinta vértebra dorsal, se desvía hacia la izquierda de la traquearteria, para pasar ya en el mediastino superior, entre el lado izquierdo esófago y la arteria subclavia del mismo lado, antes de su desembocadura venosa. En animales de experimentación, la remoción quirúrgica de la cisterna quilosa y la ligadura del conducto torácico, ocasionan la aparición de anastomosis linfovenosas las que indudablemente también existen sin “abrirse” en el humano, y permiten la desviación de la linfa a través de la vasculatura abdominal después de su ligadura.

El hecho de drenar el retroperitoneo, le identifica como una posible vía por medio de la cual llegan a la circulación sistémica, las citoquinas inflamatorias liberadas durante la pancreatitis aguda severa, que ocasionan el síndrome de insuficiencia respiratoria que les complica. También existe evidencia de que en casos de problemas intra abdominales infecciosos graves, transporta endotoxinas y lipopolisacáridos que son componentes importantes de la membrana externa de las bacterias Gram-.

Actualmente por medio de técnicas de ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética y linfografía, se ha vuelto más sencillo el estudio de este hasta hace poco desagüe inaccesible.

Puede presentar dilataciones quísticas, las que algunas veces son identificadas incidentalmente, pero que llegan a ocasionar fenómeno de masa cuando son voluminosos.

La dilatación no es muy común, sin embargo se han identificado conductos ectásicos, quizás de origen inflamatorio, sin síntomas específicos. También el aumento de diámetro se llega a asociar a hipertensión porta, sobre todo si existe ascitis a tensión y varices esofágicas, así como en casos de cirrosis hepática, por aumento de la producción de linfa.

La obstrucción puede ser secundaria a trauma, a ligadura quirúrgica, a cáncer o a radiación, y esto llega a ocasionar edema de las extremidades inferiores, ascitis quilosa o quilo tórax.

Se llama quilo tórax o *derrame pleural quiloso*, al acúmulo de linfa en el espacio pleural, linfa que generalmente es turbia y con mucha frecuencia lechosa. Es una patología grave y debilitante que llega a poner en peligro a la vida. Hay que tener en mente que un derrame pleural de larga evolución, con alguna frecuencia se puede “enturbiar” por depósitos de colesterol o lecitina, por lo que se llaman “ppseudo”

quilo tórax o *derrame pleural quiliforme* los que son distintos y se manejan de diferente forma.

El 50% de los quilo tórax se deben a tumores mediastinales, mayoritariamente linfomas. También son consecuencia de trauma cerrado o penetrante de tórax, y no son raros como complicación de procedimientos quirúrgicos particularmente sobre el esófago y los grandes vasos, el corazón o los pulmones. A veces la lesión se da debido a que el conducto no se identifica con facilidad, por lo que algunos autores recomiendan que la noche anterior a la cirugía los pacientes ingieran crema de vaca para que la estructura resalte. Las heridas mediastinales ocasionan inicialmente “quilomas mediastinales” que después se abren hacia la pleura. En lesiones inferiores a la sexta vértebra dorsal, generalmente ocasionan quilo tórax derecho, y las superiores a ella izquierdo, en ocasiones es bilateral sobre todo después de intervenciones amplias y bilaterales en la base del cuello. Con menor frecuencia se debe a ascitis quilosa que pasa a través del diafragma hacia el espacio pleural. Puede ser congénito o fetal lo que a veces se llama quilo tórax primario, también se asocia al síndrome de uñas amarillas, fibrosis mediastinal y la linfangioleiomiomatosis pulmonar. Rara vez, pero sucede, se incrementa tan considerablemente la presión dentro del espacio pleural por el continuo paso de quilo, que llega a acodar a las estructuras mediastinales, ocasionando el llamado quilo tórax a tensión con repercusiones cardiodinámicas serias.

Para disminuir el flujo quiloso, es muy importante el manejo dietético o con alimentación parenteral; en ocasiones se establecen derivaciones pleuro peritoneales o pleuro venosas. Una forma tradicional de manejo es la pleurodesis para lo que se han empleado diferentes sustancias. La ligadura, es un recurso que se emplea cada vez más, sobre todo por medio de técnicas de invasión mínima, como laparoscopia y toracoscopia. La embolización también ha dado al parecer buenos resultados y en casos de neoplasia, el manejo oncológico adecuado habitualmente resuelve o aminora el problema. El drenaje constante mediante tubos de drenaje pleural externo continuo, como ya se mencionó no es una buena opción.

Ascitis quilosa

Es rara, puede ser congénita y seguramente obedece a la interrupción de flujo linfático por obstrucción o trauma. No es raro que el padecimiento de fondo sea linfangioleiomiomatosis, linfoma, hepato carcinoma y otras neoplasias incluso con invasión al retroperitoneo. El diagnóstico se hace con el análisis químico, y el manejo dependiendo de la causa, es el tratamiento de la neoplasia, derivación peritoneo venosa, además de manejo dietético.

Quiluria.

Hipócrates la describió, y resulta de la ruptura de linfáticos hacia la pelvis renal, uréter, vejiga o uretra. Con mucha frecuencia se debe a filaria, pero la que no, se asocia a crecimiento de ganglios y a veces tumores; en algunas ocasiones es idiopática. La apariencia de la orina varía con la cantidad de linfa pudiendo ser desde clara hasta lechosa. En mujeres, hay que tener en mente la posible *ppseudo quiluria*, resultante del empleo de cremas vaginales.

Quiloptisis.

Es rara y no se asocia a síntomas respiratorios específicos. Lo que permite el diagnóstico es el esputo quiloso. Resulta de la comunicación anormal de los canales linfáticos hacia el árbol bronquial, o de una fistula broncopleural en pacientes con quilo tórax. Las lesiones causantes del bloqueo linfático pueden obedecer a trauma, radiación y neoplasias, y deben considerarse otras enfermedades también relacionadas con el quilo tórax como el síndrome de uñas amarillas, linfangiectasias torácicas, etc., ya mencionados.

Tumores y malformaciones de los vasos.

De los tumores los hay benignos, intermedios y francamente malignos y se deben diferenciar de las malformaciones sobre las bases de sus características celulares, las peculiaridades clínicas y su historia natural. Los tumores como los hemangiomas a menudo o no se encuentran, o son muy pequeños al nacimiento y pueden crecer rápidamente en la infancia, al microscopio se identifica proliferación de células endoteliales gruesas. Las malformaciones como las capilares (manchas de vino) están presentes al nacer, crecen en proporción con la criatura y tienen células endoteliales aplanadas.

A partir de esa división se mencionaran los tumores vasculares y las malformaciones más comunes.

Tumores vasculares benignos.

Hemangiomas infantiles.

¿Por qué se presentan?, ¿Por qué desaparecen espontáneamente?, ¿Por qué unos son pequeños y otros grandes? ¿Por qué algunos niños tienen uno o dos y otros cientos? Para confundir más el asunto, la tradición ha empleado el término “hemangioma” para describir tumores y malformaciones, con lo que se ha complicado la cosa a grado tal que siempre se le tiene que poner un apellido, como en este “hemangioma **infantil**” para describir con ello a un tumor vascular y no una malformación vascular o venosa.

No se sabe que le origina, a pesar de que algunas madres lleguen aun hoy en día a culparse por algo ¡que hicieron o que no realizaron!, el único antecedente estadísticamente asociado con su presencia, es el antecedente de biopsia de vellosidades corionicas, pero en la gran mayoría de los casos no existe tal.

Curiosamente cuando se administran corticoides, se hace pequeño o deja de crecer, y actualmente hay evidencia que sugiere que no son simplemente vasos cutáneos que se comportan mal, sino que más bien son un fenotipo vascular único parecido a de los vasos placentarios, expresándose en ambos altas concentraciones de una proteína de tipo eritrocítica y transportadora de glucosa, que no se haya en otros tumores o malformaciones vasculares. También se han encontrado otros marcadores que comparten entre si las células endoteliales de los hemangiomas y de los vasos placentarios, tales como miosina, antígeno Y de Lewis y el receptor de baja afinidad Fc (FcYRII). Esta búsqueda de respuestas, ha generado más preguntas, como por ejemplo ¿Son producto de precursores aberrantes del

endotelio vascular?, si lo son ¿estas células circulan antes de anidarse en un sitio en particular? ¿Son resultado de la embolización de células endoteliales placentarias? ¿Que señalamiento molecular hace que de estar proliferando entre en involución?, ¿existen factores externos que influyan?

Ocurren más en mujeres (3:1), en prematuros y de piel blanca. Generalmente están ausentes al nacimiento, o sólo se identifica una marca premonitoria, empezando a aparecer y crecer durante las primeras semanas o meses de la vida extrauterina, para después involucionar gradualmente al paso de los años, aunque en esto hay gran heterogeneidad ya que aunque la gran mayoría sean pequeños e inoocuos, algunos pocos son capaces de generar gran desfiguro y compromiso funcional, no se diga la alteración en la personalidad de quien le padece y el sufrimiento de sus padres.

Por su típica variabilidad clínica y su naturaleza “autoregresiva” hay controversia en su tratamiento, pero recurrir a procedimientos radicales por lo menos de entrada, actualmente es inaceptable y es preferible recomendar el *jmanos fuera!* en la mayoría de los casos, aunque en los menos como los que ocasionan gran deformidad, la base del manejo es la aplicación de esteroides ya sea tópica, intra lesión o sistémica, cualquier otra alternativa debe ser considerada para cada caso en particular y recomendada con gran precaución. Los que se encuentran en la nariz, labios, y frente deben ser seguidos cuidadosamente porque son lo que pueden ocasionar deformidades más graves.

Hemangiomas cavernosos.

La historia natural de estos hemangiomas, no se comprende del todo. La mayoría de las comunicaciones señalan que permanecen estables, sin embargo algunos otros mencionan que pueden crecer mucho, a grado tal que requieren de tratamiento quirúrgico por compromiso funcional. Pueden ser esporádicos o parte de un síndrome, por ejemplo los retinianos en el contexto de un problema autosómico dominante con alta penetrancia y expresividad variable, se asocian a malformaciones cavernosas cerebrales. Es sésil (Lat. *sessilis* apto para sentarse), es decir sin pedículo, está compuesto de muchos canales de paredes delgadas con revestimiento endotelial no fenestrado. Parece ser más frecuente en mujeres y generalmente son menores de 5 cms, pero pueden crecer mucho, a pesar de no tener una cápsula bien definida algunos como el localizado en el hígado se pueden enuclear con poca hemorragia. Las “cavernas” están llenas de sangre con frecuencia trombosada, y si son muy grandes llegan a atrapar tantas plaquetas que se puede producir coagulación intravascular diseminada. Se llegan a romper, pero en general son estables y si dan alguna manifestación obedece más a un efecto de masa, como por ejemplo cuando es una de las causas del síndrome de Budd-Chiari, en los que un hemangioma hepático comprime a la cava retrohepática. El manejo es conservador, y en ocasiones quirúrgico.

Granuloma piógeno.

También se les conoce como hemangiomas capilares lobulares, y son tumores vasculares que se localizan en piel y membranas mucosas, sobre todo en niños y jóvenes. Realmente no se conoce su causa, de ahí que el adjetivo “piógeno” este

equivocado porque no existe causa infecciosa demostrable, sin embargo parece ser que entre quienes le padecen, prevalece la sero positividad a *Bartonella*, lo que no sucede entre los que no los han tenido. Aparecen en sitios previamente traumatizados por lo que se argumenta a favor de que más que neoplasias sean considerados como inflamatorios e hiperplásicos. Se caracterizan por la proliferación de tejido endotelial y contiene muchos capilares y vénulas en un patrón lobular, con edema e infiltrado inflamatorio semejándose mucho al tejido de granulación. En varones se encuentran más en la piel y las mujeres les tienden a presentar más en las mucosas. Es relativamente común en embarazadas (5%) y en ellas se llama *épulis* (Gr. *Epoullis* = divieso) gingival o *granuloma gravidarum*. Se les encuentra en la cabeza, cuello y extremidades sobre todo en los dedos y como ya se mencionó en las mucosas. Ocasionalmente son subcutáneos, intravenosos o gastrointestinales. Inician como pápulas o pólipos rojos o amarillos, muy friables que sangran fácilmente. Generalmente son de entre uno a dos centímetros de diámetro, pero rara vez llegan a ser gigantes y requerir de manejo multidisciplinario. Pueden ser solitarios o múltiples, y cuando aparecen en forma de erupción, podría tratarse de una manifestación para neoplásica de la enfermedad de Hodgkin. Se manejan con curretage, electro desecación y extirpación. Si no se remueve todo el tejido, puede haber recurrencia.

Glomangiomas.

Glomus proviene de la palabra latina *glom'era*, que significa bola y glomangioma es una palabra compuesta que incluye *glomus* y *angioma* derivada del griego *angeion* que significa vaso.

En este tenor, es conveniente que el lector recuerde que existen paragangliomas, derivados de células paraganglionicas de la cresta neural, que también se han llamado *glomus*, como el yugular o el vagal, los que a su vez son parientes cercanos del llamado tumor carotideo.

Entre si la única similitud que tienen es que ambos son “bolas” y en el contexto de este apartado, únicamente nos referiremos a “bolas vasculares”, es decir a glomangiomas.

Se trata de lesiones azul oscuras, que parecen pápulas vasculares y varían en tamaño, algunas son doloras y otras no, pueden ser solitarias, múltiples y nodulares o multifocales, con apariencia de placas a lo que se llama *glomangiomatosis*. Algunas como las congénitas, son gruesas, pueden ir del rosado al azul profundo de los nódulos y llegan a empeorar al paso de los años. Otros aparecen tardíamente, incluso en la edad adulta y cuando son solitarios se le llama tumor glomoso, localizándose más frecuentemente en las extremidades, sobre todo en el lecho ungüéal, como un nódulo firme, doloroso, púrpura y habitualmente de menos de 1 cm de diámetro, sin embargo en raras ocasiones llega hasta los 5 cm e incluso a comprometer toda la punta del dedo y a erosionar la falange. Se ha comunicado la posibilidad de que haya una variante hereditaria autosómica dominante, caracterizada por múltiples glomangiomas que se diseminan por todo el cuerpo, pero curiosamente algunos miembros de la misma familia tienen distribución segmentaria, lo que sugiere una mutación poszigoto. Constituyen un problema diagnóstico que sólo se resuelve con la biopsia. En raras ocasiones se ha reportado algunos viscerales.

Se acepta que el más típico, crece a partir de una anastomosis arteriovenosa normal, por ejemplo el glomo cutáneo, que es un órgano especializado de la piel que ayuda a regular su temperatura. El glomangioma, presenta canales vasculares arteriales entre los que se encuentra tejido conectivo y se identifica la presencia de células que pueden contraerse, como son las que normalmente están en las arteriolas precapilares y las vénulas poscapilares, además tienen una rica inervación y se identifican unas células cuboidales muy típicas. Aunque rara vez, pero se han descrito modalidades malignas.

Hemangioendotelioma kaposiforme.

Se trata de una lesión solitaria, presente al nacimiento o que aparece a edad temprana y que afecta por igual a ambos sexos. Se localiza preferentemente en el tronco, las extremidades y el retroperitoneo, aunque ocasiones se encuentra en la cabeza y el cuello; son masas de tejido blando, cubiertas de piel la cual puede estar normal, eritematosa o violácea. Generalmente tienen menos de 8 cm. de diámetro y evidentemente **No** se parece al hemangioma infantil. Histológicamente está compuesto de nódulos infiltrantes, con vasos de apariencia hendida o en media luna, pobremente canalizados y cubiertos de células endoteliales fusiformes. Se aprecia atrapamiento plaquetario y depósitos de hemosiderina. En algunas ocasiones se llama linfangiomatosis porque hay abundantes canales linfáticos hiperplásicos. Abarcan varias capas tisulares alojándose en el tejido celular subcutáneo, con ramificaciones que implican compromiso de la grasa por el tumor, con edema e irrigación vascular. Algunos se asocian con plaquetopenia que llega a ser severa y cursar con coagulopatía, fenómeno conocido como de Kasabach (1898-1943)—Merritt (1886-?).

Cuando cursan sin coagulopatía, el tratamiento origina controversia. En general se considera que si están limitados, no existe compromiso visceral y no hay coagulopatía, sólo se debe observar, algunos incluso involucionan espontáneamente, pero la decisión debe ser específica para cada caso. En los casos en que se opta por manejo, este actualmente consiste en el empleo de interferón alfa combinado con infiltración de prednisona o administración oral de corticoesteroides. En algunos casos se recurre a la vincristina.

Hemangioma copetudo.

Es una neoplasia benigna que se caracteriza por una placa rosada, rojiza o púrpura, de bordes poco definidos, generalmente localizada en el cuello, la espalda o los hombros de algunos niños aunque también aparecen adultos. El examen histopatológico, muestra una colección subcutánea y dérmica a manera de lóbulos, los que son unos verdaderos “copetes” de capilares, localizados en la dermis media y reticular, que se asemejan a bolas de cañón. En ciertas ocasiones, se identifican algunas células parecidas a las encontradas en el hemangioma kaposiforme, y al igual que el este, también tiene el potencial de secuestrar plaquetas en gran cantidad llevando a trombocitopenia severa, aunque la mayoría no son coagulopáticos. Se ha llegado a pensar de que son parte del mismo espectro neoplásico, y a veces cuesta trabajo diferenciarles microscópicamente, sobre todo si las muestras son pequeñas. Algunos no cursan con secuestro plaquetario.

Linfagioma.

Son tumores blandos benignos de origen linfático que pueden aparecer en todo el organismo excepto el cerebro. Constituyen el 4% de todos los tumores vasculares y aproximadamente el 26% de los que se presentan en niños.

La mayoría de las veces afecta a la piel (94%) sobre todo de la cabeza cuello y axilas, el 5% en el mediastino y el 1% en el abdomen. Se detectan durante los dos primeros años de vida, aunque algunos aparecen tardíamente pero no más allá de la primera década lo que les hace raros en adultos, excepto los intestinales, que se manifiestan entre los 22 años y los 76 años localizados más en el mesenterio y el ileon terminal. No se sabe que les ocasiona, aunque parece ser que se deben a una malformación o secuestro de tejido linfático que no llega a comunicarse con los canales de drenaje.

El llamado *circunscrito*, se caracteriza por cisternas linfáticas subcutáneas que comunican a través de canales dilatados con pequeñas vesículas superficiales de paredes delgadas, las cuales contienen típicamente linfa, pero en ocasiones también eritrocitos. Las vesículas, se pueden romper, infectarse, sangrar o ser dolorosas.

Histológicamente se caracterizan por vasos linfáticos dilatados de paredes delgadas y diversos tamaños que con frecuencia están rodeados de agregados linfocíticos. Los espacios vasculares están cubiertos de células endoteliales planas, aunque en ocasiones se identifican proyecciones papilares. También a veces se identifica una discreta capa de músculo liso, fibrosis intersticial e inflamación del estroma, sobre todo en los de larga evolución. Como ya se mencionó, deben descartarse malformaciones venosas asociadas. Se maneja por medio de esclerosis.

El *higroma* quístico, una variedad “cavernosa” del linfagioma, llega a tener un tamaño tan considerable que ocupa toda la axila, o produce deformidades importantes del cuello como sucede en el síndrome de Turner. Es fácil de entender porque, debido a la gran dilatación, los linfáticos parecen grutas, sin embargo, las paredes tienen la misma característica que en las dilataciones más pequeñas. Por el tamaño, lo friable, el literalmente inexistente plano de disección y las posibles malformaciones venosas, el manejo quirúrgico debe ser bien planeado y no deja de ser engorroso.

Angiomatosis bacilar.

Ocurre en sujetos inmunodeprimidos, sobre todos aquellos con SIDA, con inmunosupresión terapéutica por trasplante, así como en parias sin hogar, que viven en la calle en pobreza extrema, nula higiene personal y exposición a piojos.

Es ocasionada por dos especies de bartonella, la ya citada *B.henselae* responsable de la enfermedad por rasguño de gato, y *B.quintana* que ocasiona la llamada fiebre de las trincheras, cuyo reservorio aún no ha sido identificado, aunque parece ser que el piojo del cuerpo humano tiene algo que ver. En los pacientes con SIDA, se presenta cuando la cuenta de células CD4 es menor a 100 células/mm³, los sitios más afectados son la piel, el cerebro, los aparatos digestivo y respiratorio, médula ósea, huesos, así como el hígado y bazo en donde se le conoce como peliosis (Gr. *pelîōsis* = extravasación de sangre). En la piel, se presenta como pápulas, verrugas,

nódulos pedunculados subcutáneos (algunas veces ulcerados y sangrantes), o placas hiperqueratósicas. Pueden ser únicas o tan numerosas que llegan a afectar toda la superficie cutánea. La pápula rojiza es en promedio de 1 cm de diámetro. Microscópicamente se demuestra proliferación lobular de los vasos sanguíneos, y afecta a la dermis superior, rara vez hay granulomatosis. La proliferación de capilares llegan a presentar células endoteliales epiteloides con atipia nuclear y mitosis, las bacterias se distinguen como un material granular purpurino. Las lesiones óseas son líticas, con destrucción de la cortical y periostitis, a menudo afectando la piel sobre el hueso lesionado con una placa de celulitis. El pulmón, la pleura y la traquea pueden estar afectados y en la broncoscopia se ven lesiones papiloides, que también se observan en boca, nariz, conjuntiva, ano y peritoneo. En la peliosis hepática y esplénica, se forman lagos venosos en el parénquima, los que a veces preceden al SIDA; no es excepcional que también se asocie a tuberculosis, carcinomas y el empleo de anabólicos. Para hacer el diagnóstico se requiere de serología, patología y cultivo. Las bartonelas se tiñen con la coloración de Warthin-Starry. Se maneja con antibióticos como las tetraciclinas y la eritromicina.

Angiomatosis cutáneas reactivas.

Se trata de padecimientos vasculares benignos de la piel, caracterizados histológicamente, por hiperplasia intra y extravascular de las células endoteliales y de los pericitos. De estas se conocen mejor la angioendoteliomatosis y la acroangiodermatitis, aunque en los últimos años se han descrito muchas variantes, y obviamente la nomenclatura se ha vuelto compleja ya que incluye a las angiomatosis dérmicas, histiocitosis intravascular, angioendoteliomatosis glomeruloide y angiopericitomatosis. Se caracterizan por múltiples lesiones eritomasas o purpúricas, que algunas veces cursan con necrosis y ulceración, y están ampliamente distribuidas aunque con alguna predilección por las extremidades.

Su patogénesis no se ha podido explicar con claridad, pero en todas las variantes, se encuentra la asociación con problemas sistémicos en los cuales se llega presentar un proceso oclusivo o inflamatorio en el árbol vascular, probablemente por microtrombos de fibrina o por tromboflebitis superficial. Entre estas enfermedades se encuentran infecciones, enfermedades valvulares, aterosclerosis severa, insuficiencia vascular, cúmulos de colesterol, fistulas arterio venosas, crioglobulinemias, artritis reumatoide, tumores sólidos, enfermedad hepática y enfermedad renal.

Al proceso oclusivo inicial, sigue la llegada de histiocitos e hiperplasia de la las células endoteliales y los pericitos. Los primeros trabajan en la reabsorción de los microtrombos y su proliferación ocasiona la imagen histológica de histiocitosis intravascular. Las células endoteliales que generalmente están en descanso y con pocas mitosis, se comprometen en el proceso de recanalización del vaso afectado o en la formación de nuevos canales para restaurar el flujo adecuado, trabajando a marchas forzadas bajo el estímulo de la isquemia, que ocasiona liberación del factor de crecimiento endotelial y es lo que precisamente origina el patrón de crecimiento vascular. A esto, sigue la aparición de hiperplasia endotelial extravascular, con la aparición de pequeñas asas capilares y los pericitos que se ven implicados en el

intento de restaurar la integridad de las paredes vasculares, por lo que aparece gran hiperplasia de los mismos.

La descripción de los cambios histológicos, se asemeja mucho a la que se haría en caso de tratarse un tumor vascular, y esta similitud es precisamente es lo que le hace interesante y sumamente importante, ya que estamos hablando de dos entidades, unas benignas y otras malignas, las que evidentemente tienen un pronóstico totalmente diferente.

Afortunadamente las manifestaciones clínicas son distintas y ello establece la diferencia. Esta patología recuerda que en toda circunstancia, la correlación clínico patológica es esencial para el manejo de los enfermos, y obliga como en este caso, a descartar enfermedades sistémicas que le pueden ocasionar. Un hecho francamente interesante es el que una vez que la hipoxia desaparece, cesa la hiperplasia.

Tumores vasculares de baja malignidad o intermedios.

Hemangiendotelioma epiteloide.

Se pensó inicialmente que se trataba de una forma muy agresiva de carcinoma de células bronco alveolares, que al invadir prematuramente a los vasos adyacentes, hizo que se calificara como un tumor intravascular broncoalveolar.

Actualmente, sabemos que se trata de un tumor de baja malignidad que puede presentarse en cualquier órgano incluyendo hígado, hueso, corazón, cerebro y tejidos blandos, ya sea secuencial o simultáneamente, en cuyo caso cuesta trabajo saber si es una presentación multicéntrica, o se trata de diseminación metastásica. Es cuatro veces más común en mujeres que en hombres y afecta a pacientes entre 12 y 60 años, apareciendo en promedio a los 35 años aunque hay casos en bebés. Los portadores pueden vivir entre 15 y 27 años, sin embargo hay algunos son por demás agresivos. La variedad pulmonar, se confunde de inicio con enfermedad maligna con metástasis pulmonares. Es el prototipo de un tumor vascular caracterizado por cambios epiteloideos o histiocitoides de las células endoteliales.

Habitualmente aparecen como un tumor solitario, discretamente doloroso en los tejidos blandos, aunque se ha descrito en la piel. La mayoría están o muy unidos a un vaso o se desprenden de él, generalmente venoso por lo que la mayoría de las veces los síntomas que genera obedecen al tipo de oclusión vascular (edema y tromboflebitis). Se caracteriza histológicamente, por la proliferación de cordones y nidos de células epiteloideas embebidas en estroma fibromixóide o esclerótico. Muchas de las células tienen vacuolas citoplasmáticas lo que indica la formación de una luz primitiva. Se observa pleomorfismo celular y algunas figuras mitóticas; ocasionalmente se aprecian canales vasculares a excepción de la periferia del tumor. Las que se originan directamente del vaso, crecen centrífugamente de la luz hacia los tejidos periféricos. Las células de estos tumores, expresan inmunoreactividad al antígeno relacionado con el factor VIII y a la lecitina del *Ulex europaeus*, una planta también conocida como aulaga. Se llegan a confundir con las formas epiteloideas de los angiosarcomas superficiales. El manejo es la extirpación con seguimiento de los ganglios regionales ya que hasta el 30% están o estarán comprometidos en cuyo caso también deben ser removidos. Más del 35% recurren y un 20% muere por esta causa.

Sarcoma de Kaposi.

Se reconocen cuatro variedades de la enfermedad. La clásica frecuente en grupos de judíos Asquenazí, así como personas originarias del Mediterráneo o sus descendientes; es de evolución crónica y afecta las extremidades inferiores. La variante endémica en África ecuatorial, se subdivide en el grupo nodular generalmente benigno, que daña a adultos jóvenes, y la linfadenopática fulminante, que aqueja más a niños a los que puede matar en dos o tres años. La forma iatrogénica asociada a casos de inmunosupresión por drogas y frecuente entre los receptores de órganos transplantados, tiende a ser crónica, aunque es más agresiva que la forma clásica. Por último, la relacionada con el SIDA, generalmente de transmisión sexual, y que hizo su aparición epidémica afectando a hombres homosexuales, pero que actualmente involucra también a un gran número de mujeres.

Clínicamente varían entre sí. La clásica se presenta en personas mayores, con máculas azul-rojizas, inicialmente aisladas pero que tienden a fusionarse para formar placas grandes, crece en forma centrípeta y se llega a asociar con edema de la pierna afectada. Más adelante las lesiones se hacen nodulares y entonces tienen una superficie verrugosa hiperqueratósica que con el paso del tiempo puede ulcerarse y colonizarse por bacterias anaerobias. Igualmente en estadios más avanzados existen lesiones mucosas y viscerales, pero la mayoría de las veces son asintomáticas.

La variante nodular africana, se comporta igual que la forma clásica, sin embargo las lesiones comprometen a los ganglios linfáticos y rara vez a la piel y las mucosas, es como ya se mencionó muy agresiva y fatal en pocos años.

La relacionada con inmunosupresión es muy semejante a la clásica, pero las lesiones desaparecen en cuanto se suspende la administración del tratamiento, sin embargo si su empleo es prolongado, puede actuar tan agresivamente como la relacionada con el SIDA y muchos enfermos mueren con diseminación tumoral.

La variedad asociada al SIDA, se presenta en cualquier estadio de la infección por HIV. En general se detectan casi en cuanto aparecen porque los pacientes saben que algo anda mal, encontrándose maculas rosadas o violáceas en las líneas de clivaje cutáneas, las que evolucionan a pápulas y nódulos alargados, distribuyéndose en el pecho y la cara sin que tengan tendencia a afectar a las extremidades inferiores; en algunas ocasiones aparecen por primera vez en el paladar óseo y las conjuntivas. Tienden a diseminarse rápidamente sobre la cara, la cabeza y el tronco, se fusionan entre sí pero no es tan frecuente que se ulceren o presenten erosiones. El compromiso extracutáneo, se manifiesta a través de linfadenopatía, y lesiones en el aparato digestivo y los pulmones lo que ocasiona hasta un 20% de los decesos.

Realmente no existen diferencias histopatológicas entre las diferentes variantes clínicas mencionadas. Las lesiones iniciales se ven inocuas, dan la impresión de ser de naturaleza inflamatoria, encontrándose un infiltrado mononuclear escaso superficial y perivascular profundo, con un aumento de espacios vasculares irregulares cubiertos de células endoteliales, sobre todo en la dermis superficial. Esos vasos de paredes delgadas, tienen la tendencia a rodear los anexos y los vasos sanguíneos, dando origen al llamado “signo del promontorio”. Los linfocitos y las células plasmáticas, son predominantes y la presencia de células plasmáticas alrededor de los vasos irregulares de aparición reciente, orientan mucho al

diagnostico. En algunos casos los vasos de neoformación y sus ramificaciones, se infiltran entre los haces de colágena de la dermis dando la impresión de que están disecando al estroma, en algunos otros, estos vasos neo formados se aglutinan semejando con ello pequeños hemangiomas. La presencia de células endoteliales necróticas diseminadas es muy característica. Lo curioso, y quizá dramático, es que aún en piel de apariencia normal es posible identificar estos cambios microscópicos, lo que habla de que se trata desde el inicio de un problema generalizado. La dermis se va afectando en su totalidad llegando el daño hasta el tejido graso subcutáneo, aparecen células en huso que forman fascículos entre la colágena y alrededor de los canales vasculares de reciente aparición, cuando las lesiones son muchas se vuelven nodulares. Es posible identificar atípia nuclear, pleomorfismo y escasas figuras mitóticas, sin embargo en algunos casos de la variedad africana estas pueden ser numerosas.

No es raro identificar glóbulos hialinos, que **no son** patognomónicos de la enfermedad ya que encuentran también en tejido de granulación, granuloma piogenico y angiosarcomas. Están formados por esferitas eosinofílicas muy pequeñas, de localización intra y extracelular y probablemente representan eritrocitos degenerados que han sido fagocitados, estando dentro de los fago lisosomas de las células neoplásicas.

En algunas ocasiones, las lesiones cutáneas pueden semejar linfagioma con canales vasculares irregulares, cubiertos con una capa única de células endoteliales y sin eritrocitos, la apariencia linfoangiomasosa se debe a la ausencia de depósitos de hemosiderina y a las pocas células en huso; estos hallazgos coexisten con las lesiones típicas.

En conclusión, lo que sabemos de este tumor es que se trata de una proliferación vascular a partir de una diferenciación endotelial, aunque podría existir controversia si es de origen linfático o sanguíneo.

El tratamiento es tanto local como sistémico y depende de la variedad epidemiológica del caso, el número de lesiones y el estado inmunológico del enfermo. Localmente se ha empleado crioterapia con nitrógeno líquido, radiaciones, láser y la administración dérmica de interferón o drogas citotóxicas. Cada caso debe valorarse por separado y los esquemas de manejo sistémico, deben individualizarse.

Tumores malignos.

La mayoría de estos son pobremente diferenciados y letales.

Angiosarcomas.

Son tumores derivados del endotelio que afectan a personas mayores de ambos sexos; se presentan en diferentes áreas anatómicas incluyendo la piel, en donde se llegan a encontrar hasta el 60% o en los tejidos blandos superficiales. Tienen a dar metástasis y a recurrir, a pesar de tratamientos agresivos la sobre vida a cinco años no es de más de 10% al 35%. Parece existir una posible asociación causal con linfedema y zonas radiadas como sucede después de la mastectomía por cáncer, así como en zonas con malformaciones vasculares previas. Realmente se sabe muy poco sobre los posibles agentes causales. Que el arsénico sea una causa de angiosarcoma

hepático, no ha sido probado concluyentemente, aunque si se encuentran más casos en las plantas industriales en donde hay exposición al cloruro de vinilo, aunque al parecer, la exposición debe darse por muchos años.

Con mucha frecuencia son muy indiferenciados y es difícil distinguirlos de otros tumores anaplásicos. Algunos son bastante vascularizados, con canales cubiertos con células endoteliales poco diferenciadas pero que se pueden identificar, sin embargo otros son tan primitivos que no existe algo que oriente al origen vascular, a menos que se recurra a tinciones inmunohistoquímicas para demostrar la inmunoreactividad de los tejidos vasculares, como son DC31, DC34 o el factor de Von Willebrand.

Hemangiopericitomas.

Son tumores raros de tejidos blandos y se cree que su origen son los pericitos de Zimmerman (1861-1935). Pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo, pero afecta más a las extremidades, pelvis, cabeza, cuello y al retroperitoneo, en donde llegan a ser de hasta unos 20 cms de diámetro. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con tumores fibrosos solitarios y sarcomas sinoviales. Afectan más a mujeres entre los 35 y los 50 años de edad. Están rodeados de vasos grandes lo que se aprovecha para efectuar embolización preoperatoria, y permitir con ello una resección con menos hemorragia. En general son benignos pero algunos llegan a presentar gran pleomorfismo nuclear, necrosis y actividad mitótica, lo que les hace muy peligrosos. Tienen un patrón vascular y pueden ser esponjosos o carnosos. El empleo de inmunotinciones ayuda a diferenciarles, siendo inmunoreactivos a CD34 y a vimetin.

Malformaciones vasculares.

Constituyen un grupo de diversos defectos congénitos, resultantes de la detención en diferentes etapas de la embriogénesis de los componentes del sistema vascular. Actualmente se emplea la clasificación de Hamburgo lo que ayuda a clasificarles por etiología, localización y fisiopatología. Así se denominan de acuerdo a el componente predominante (arterial, venoso, linfático, fistulas arterio-venoso, combinado siendo casi siempre hemo-linfático, y capilar. A su vez, dependiendo el momento de la vida embrionaria en que se suspende su desarrollo, se subdividen en dos grupos. Cuando el proceso de maduración se detiene muy temprano, se llama *extratroncular*, en cuyo caso la malformación vascular conserva las características embrionarias originarias de las células mesenquimatosas, por lo que tiene el potencial de crecer rápidamente cuando se estimula, ya sea por trauma, hormonas, embarazo, o cirugía. Cuando el desarrollo se para tardíamente, se le llama *troncular* y si bien, no tiene características embrionarias, es susceptible de presentar alteraciones hemodinámicas más serias. El manejo adecuado depende desde luego de esta clasificación.

Durante algún tiempo se consideró que eran raras, sin embargo no son menos frecuentes que las malformaciones cardíacas. A menudo se han visto con alguna displancia por los cirujanos y esto puede ser catastrófico, sobre todo por las posibilidades de que se “provoque” a remanentes embrionarios primarios, que están

relacionados a defectos genéticos, y que de no ser manejados adecuadamente y en equipo, pueden llevar a recurrencias o a un gran deterioro del problema original.

Actualmente, se debe pensar con cuidado cuando intervenir o bien echar mano de recursos no quirúrgicos. Esto obliga, al empleo de técnicas de imagen no invasivas o de invasión mínima como varias modalidades de cintigrafía, ultrasonografía y resonancia nuclear magnética, con el objeto de tener una evaluación vascular precisa que permita, en su caso la cateterización súper selectiva para el empleo de recursos de radiología intervencionista, lo que permite de ser necesario, además de la confirmación diagnóstica por medio de angiografía, la aplicación de algunas modalidades de embolo/escleroterapia.

En base a esto, hay una marcada tendencia a una actitud expectante, siendo la excepción, aquellas lesiones que se encuentran localizadas en la cercanía de una estructura vital que comprometen funciones esenciales como el comer, respirar, ver u oír.

Malformaciones capilares.

El nevo simple, también llamado “piquete de cigüeña”, “placas de salmón” o “beso de ángel” se llegan a identificar hasta en el 70% de los neonatos en la nuca, los párpados, la frente y menos en el labio superior; es la malformación capilar más común. La mayoría de ellos, desaparecen antes del primer año de vida, siendo más persistentes las del cuello. En ocasiones también se localizan algunas en y al rededor de la línea media en la región sacra o la espalda, en donde se les ha denominado “marca de mariposa” o “nevo medio vascular telangiactásico”.

Las “manchas de oporto” de color púrpura, son malformaciones capilares superficiales y se consideran defectos estables del desarrollo. Pueden ser muy pequeños o afectar un área extensa. No proliferan después del nacimiento, si por alguna razón se ven más grandes, es debido al crecimiento del niño. La mayoría de las veces son problemas aislados y no implican problemas sistémicos. Si bien afectan a cualquier parte del cuerpo, son más frecuentes en la cara, distribuyéndose sobre las divisiones oftálmica y maxilar del trigémino, y en ellos, se debe efectuar evaluación oftalmológica porque tienen riesgo de presentar glaucoma. Igualmente es conveniente pensar en la posibilidad de que estén asociados a síndrome de Sturge (1850-1919)—Weber (1863-1962) o angiomasia encéfalo facial, que también incluye malformaciones venosas de las leptomeninges, retraso mental, hemiparesis contra lateral a las lesiones faciales, y calcificaciones corticales ipsilaterales.

Cuando existe una de estas “manchas” en las extremidades y esta se encuentra hipertrofiada, hay que pensar en la posible coexistencia del síndrome de Klippel (1858-1942)-Trénaunay (1875-)-Weber (1863-1962), y buscar una alteración arteriovenosa o fistula en la extremidad afectada. Si la lesión cruza la línea media debe descartarse anomalía del sistema nervioso central o de la columna espinal.

Estas manchas tienden a desfigurarse, se oscurecen con la edad, la superficie se hace pedregosa y moderadamente engrosada. No hay duda en que deben ser tratadas, el problema sigue siendo cuando, de ahí el manejo multidisciplinario. Actualmente se recomienda el tratamiento a base de láser.

Malformaciones venosas.

Son de las malformaciones vasculares más comunes encontradas por el cirujano. Generalmente se presentan como una placa compresible, blanda, y nodular en la superficie cutánea. Se identifican al nacimiento, y crecen lentamente debido a la ingurgitación de los vasos anormales, algunas son muy pequeñas y no preocupan, pero otras llegan a ser muy grandes y se complican por infección, trombosis o edema de los tejidos circunvecinos. Son comunes en los tejidos subcutáneos de la cabeza y cuello, pero se encuentran también en el músculo esquelético, como por ejemplo en los maseteros, la mandíbula, la vulva, etc. Crecen proporcionalmente con el niño y se expanden después de la pubertad, habitualmente por trauma o un fallido intento de extirpación. Dado el paso lento de la sangre, se pueden trombosar lo que se manifiesta con dolor, así mismo aparecen flebolitos incluso antes de los dos años de edad los que además de verse con rayos X, se pueden palpar. Las lesiones llegan a comprometer además de las masas musculares, a nervios, e incluso a rodear a otros vasos normales, por lo que la extirpación no cuidadosa puede ocasionar alteraciones motoras, daño neural y problemas serios de hemorragia.

Otra lesión, relativamente común que afecta tanto a la piel como a las vísceras, es un *nevo azul*, que es semejante a una ampulosidad de consistencia ahulada, la que desaparece a la presión, pero que se va llenando paulatinamente. El tamaño es variable y puede ir desde una pápula puntiforme, hasta una masa deformante que llega a obstruir las vías áreas; **no** se trata de un hemangioma a pesar de que la costumbre haga que se le describa como nevo. Se encuentran al nacimiento o durante los primeros dos años de vida, y se debe realizar un estudio completo de todo paciente que presente una de estas lesiones, ya que su amplia distribución visceral hace posible que llegue a dar manifestaciones como hemorragia de tubo digestivo, hematuria, epistaxis, hemotórax, hemopericardio, etc.

Se caracteriza histológicamente, al igual que otras malformaciones venosas, por apelonamiento de espacios capilares dilatados, cubiertos por una capa delgada de células endoteliales, ubicados en la dermis o la grasa subcutánea. La pared vascular está formada por tejido fibroso del estroma y células aisladas de músculo liso, pudiendo ser gruesa y fibrosa o muy delicada. En raras ocasiones se llega a identificar proliferación de glándulas sudoríparas alrededor de la lesión.

La *fleboectasia* es una dilatación venosa congénita fusiforme relativamente frecuente en el cuello, las malformaciones venosas de la vulva son errores del desarrollo, y al igual que en otros lados son vasos dismórficos que están presentes al nacimiento, pudiendo ocasionar dolor, además de crecimiento y trombosis; se presentan como masas azules, compresibles y no pulsátiles.

Actualmente, estas malformaciones deben ser estudiadas cuidadosamente, mediante resonancia magnética, ultrasonografía Doppler, venografía, etc., antes de proponer algún manejo. De acuerdo con los hallazgos, decidir cuidadosamente la mejor opción de manejo.

Malformaciones linfáticas.

Se presentan en cualquier parte de la economía, pero con alguna predilección por el cuello y la cabeza. Aunque las más se identifican al nacimiento, en algunos

casos son de manifestación un poco más tardía. Se componen de espacios vasculares llenos de líquido eosinofílico rico en proteínas. Pueden ser micro y macroquísticos o combinados.

Malformaciones arterio-venosas.

Afecta más a varones (2:1) y generalmente se detectan entre los 10 y los 30 años de edad, predominando dentro del cráneo (20:1). Son literalmente, un manojo de vasos anormales, con un conglomerado vascular denominado “nido”, sin que exista una cama capilar intermedia, por lo que las arterias drenan directamente hacia las venas, es decir existe un corto circuito arteriovenoso.

Histológicamente, en todos los sitios en donde se asientan, se encuentran vasos con una capa elástica muscular irregular, con islas de tejido esclerótico, engrosamiento endotelial e hipertrofia de la media en el sitio del nido, lo que impide que se puedan diferenciar con facilidad las arterias de las venas. No se encuentra en su interior tejido autóctono de la estructura en donde se localiza (cerebro, intestino, riñón, músculo, etc.), es decir, la malformación lo desplaza por efecto de masa hacia la periferia, y no lo invade. Esta angio-arquitectura es tan específica, que permite además de diferenciarle de las fistulas arterio-venosas adquiridas por trauma o edad, confirmar su origen fetal. Algunas, tienden a crecer, otras permaneces estáticas y alguna al parecer llegan a involucionar.

Por medio de estudios de angiografía por sustracción, y monografía, ha sido posible demostrar algunas características hemodinámicas, como el que se trata de una estructura que de manera característica, es de poca resistencia y alto o bajo flujo, lo que puede ocasionar “robo” de la propia corriente, ocasionando hipotensión arterial y bajo flujo en la zona perilesional, así como en la arterias que le alimentan, las cuales llegan a ser bastante grandes, en comparación con lo pequeño de las circunvecinas normales, y claro con un torrente sanguíneo de paso rápido a través de la lesión. Cuando se eleva la presión dentro de la arteria alimentadora, y se combina con una estenosis en el lado venoso, las posibilidades de ruptura y hemorragia se incrementan considerablemente.

Sus manifestaciones clínicas dependen de circunstancias especiales relacionadas con su localización. Por ejemplo de la hipertensión venosa dentro de la médula, por ingurgitación de los plexos llega a ocasionar problemas con la deambulación, así como disfunción urinaria y colonica, como sucede en otra mielopatías asociadas a estos problemas. Otros obedecen más a la ruptura y hemorragia, con déficit neurológico, melena, hematuria, etc., pareciendo ser que el tamaño en si no es un dato que permita diferenciar el riesgo de rotura. Las localizadas en el pulmón generan una situación muy particular, ya que se establece un shunt de derecha a izquierda debido que la sangre de los vasos arteriales pulmonares, al no pasar por la red capilar, entran a la circulación de la vena pulmonar sin oxigenarse, lo que ocasiona hipoxemia, además de impedir el filtrado de micropartículas que normalmente hacen los capilares, por lo que entran a la circulación sistémica y en consecuencia impactándose en otros territorios capilares, incluyendo el cerebro, en donde además de ocasionar accidentes vasculares, pueden generar abscesos.

Otros, se manifiestan por un efecto de masa, y algunos más pasan desapercibidos identificándose sólo de manera accidental, con lo que generan un dilema de no fácil solución, ya que no existen datos claros para poder determinar con exactitud cuales tienen alto riesgo de hemorragia.

Su manejo puede ser quirúrgico, aunque existen técnicas endovasculares disponibles, dependiendo de su localización.

REFERENCIAS

1. Acarturk E, oZeren A, Koc M, Yaliniz H, Bicakci S, Demir M. Left ventricular hydatid cyst presenting with acute ischemic stroke: case report. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(9):1009-1010.
2. Achneck H, Modi B, Shaw C et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest* 2005; 128(3):1580-1586.
3. Adamopoulos S, Kokkinou S, Parissis JT, Kremastinos DT. New insight into “heart-hand” syndromes: a newly discovered chromosomal abnormality in a family with “heart-hand” syndrome. *Int J Cardiol* 2004; 97(1):129-132.
4. Agricola E, Bombardini T, Oppizzi M et al. Usefulness of latent left ventricular dysfunction assessed by Bowditch Treppe to predict stress-induced pulmonary hypertension in minimally symptomatic severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2005; 95(3):414-417.
5. Ahmad I, Ahmad W, Dingui M. Prevention or reversal of deep venous insufficiency by aggressive treatment of superficial venous disease. *Am J Surg* 2006; 191(1):33-38.
6. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl):S221-S230.
7. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004; 32(5 Suppl):S271-S279.
8. Al-Sarraf N, Doddakula K, Moore D, McGovern E. Idiopathic chronic constrictive pericarditis secondary to calcified pericardial haematoma. *Intern Med* 2007; 46(14):1113-1115.
9. Al-Shraim M, Mahboub B, Neligan PC, Chamberlain D, Ghazarian D. Primary pleural epithelioid haemangioendothelioma with metastases to the skin. A case report and literature review. *J Clin Pathol* 2005; 58(1):107-109.
10. Al AJ, Ko HH, Owen D, Steinbrecher UP. Epithelioid angiosarcoma of the small bowel. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6):1018-1021.
11. Alam R, Busse WW. The eosinophil—quo vadis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):38-42.
12. Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A mechanic with a bad valve: blood-culture-negative endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):777-784.
13. Albright JT, Pransky SM. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(2):503-514.
14. Almoosa KF, McCormack FX, Sahn SA. Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):355-368.
15. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML et al. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2272-2279.
16. Ardehali H, Qasim A, Cappola T et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 2004; 147(5):919-923.

17. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Am Heart J* 2005; 149(1):7-12.
18. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64(11):1874-1878.
19. Askew CD, Green S, Walker PJ et al. Skeletal muscle phenotype is associated with exercise tolerance in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005; 41(5):802-807.
20. Assaf C, Hummel M, Steinhoff M et al. Early TCR-beta and TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood* 2005; 105(2):503-510.
21. Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 2006; 24(1):19-35.
22. Bachmeyer C, Henni MA, Blanc AS, Langman B, Kazerouni F, Cadranel JF. [Chylous ascitis revealing a non-Hodgkin lymphoma]. *Presse Med* 2004; 33(3):167-169.
23. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5):1357-1361.
24. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Physician* 2005; 72(12):2474-2481.
25. Baron MG, Book WM. Congenital heart disease in the adult: 2004. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(3):675-90, vii.
26. Baxter BT. Could medical intervention work for aortic aneurysms? *Am J Surg* 2004; 188(6):628-632.
27. Beauchesne LM, Veinot JP, Brais MP, Burwash IG, Chan KL. Acute aortic intimal tear without a mobile flap mimicking an intramural hematoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(3):285-288.
28. Beck SD, Lalka SG. Long-term results after inferior vena caval resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. *J Vasc Surg* 1998; 28(5):808-814.
29. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The composition of normal pericardial fluid and its implications for diagnosing pericardial effusions. *Am J Med* 2005; 118(6):636-640.
30. Bendjelid K, Pugin J. Is Dressler syndrome dead? *Chest* 2004; 126(5):1680-1682.
31. Bengmark S. Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiol Clin* 2006; 24(2):299-323, vi.
32. Bernheim AM, Connolly HM, Pellikka PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol* 2007; 99(2):292-294.
33. Bernier FP, Spaetgens R. The geneticist's role in adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006; 24(4):557-5vi.

34. Beus KS, Stack BC, Jr. Calciphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(4):941-8, xii.
35. Bikowski JB, Dumont AM. Lymphangioma circumscriptum: treatment with hypertonic saline sclerotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):442-444.
36. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5377-5381.
37. Bland KL, Perczyk R, Du W et al. Can a practicing surgeon detect early lymphedema reliably? *Am J Surg* 2003; 186(5):509-513.
38. Bloom RD, Goldberg LR, Wang AY, Faust TW, Kotloff RM. An overview of solid organ transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26(4):529-43, v.
39. Bohner H, Luther B, Braunstein S, Beer S, Sandmann W. Primary malignant tumors of the aorta: clinical presentation, treatment, and course of different entities. *J Vasc Surg* 2003; 38(6):1430-1433.
40. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr* 2003; 142(6):690-698.
41. Boyd J, Sloan S, Meffert J. Elephantiasis nostrum verrucosa of the abdomen: clinical results with tazarotene. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(4):446-448.
42. Brady WJ, Ferguson JD, Ullman EA, Perron AD. Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(4):865-885.
43. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004; 188(1A Suppl):1-8.
44. Brescia A, Pinto F, Gardi M, Maria VF, Bassi PF. Renal hemangiopericytoma: case report and review of the literature. *Urology* 2008; 71(4):755-12.
45. Brogan TV, Alfieris GM. Has the time come to rename the Blalock-Taussig shunt? *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(4):450-453.
46. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician* 2003; 68(2):283-290.
47. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4):477-493.
48. Bunch TJ, Oh JK, Click RL. Subepicardial aneurysm of the left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(12):1318-1321.
49. Burke AP, Virmani R. Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993; 71(5):1761-1773.
50. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91(4):553-572.
51. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):219-228.
52. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 2005; 41(4):719-724.
53. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini L, Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol* 2003; 2(10):622-629.

54. Calder KK, Severyn FA. Surgical emergencies in the intravenous drug user. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(4):1089-1116.
55. Caletti GC, Brocchi E, Labriola E, Gasbarrini G, Barbara L. Pericarditis: a probably overlooked complication of endoscopic variceal sclerotherapy. *Endoscopy* 1990; 22(3):144-145.
56. Camoglio FS, Dipaola G, Cervellione RM et al. Treatment of neonatal chylous ascites using a modified Denver peritoneovenous shunt: a case report. *Pediatr Med Chir* 2003; 25(2):145-147.
57. Cancarini GC, Pola A, Pezzotti G, Tardanico R, Cozzoli A, Cunico SC. Recovery of renal function after right nephrectomy, cavectomy and left renal vein ligation. *J Nephrol* 2002; 15(2):186-190.
58. Cantalejo C, Fernandez-Crehuet JL, Marcos A, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. [Nonvenereal sclerosing lymphangitis of the penis: presentation of a clinical case]. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(6):395-397.
59. Caputo S, Capozzi G, Santoro G et al. Multiple right coronary artery fistulae in a patient with diffuse hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8):884.
60. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11):685-694.
61. Chang YL, Lien R, Wang CJ, Chang SD, Soong YK. Congenital chylothorax in three siblings. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6):2065-2066.
62. Chaoui R, Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second—and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1):257-263.
63. Chaowalit N, Connolly HM, Schaff HV, Webb MJ, Pellikka PA. Carcinoid heart disease associated with primary ovarian carcinoid tumor. *Am J Cardiol* 2004; 93(10):1314-1315.
64. Chen GP, Goldberg SL, Gill EA, Jr. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):85-89.
65. Chen JM, Glickstein JS, Margossian R et al. Superior outcomes for repair in infants and neonates with tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(5):1099-1104.
66. Chen MC, Chang HW, Wu CJ et al. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty reduces circulating soluble CD40 ligand in rheumatic mitral stenosis. *Chest* 2005; 128(1):36-41.
67. Cheng TO, Xie MX, Wang XF, Wang Y, Lu Q. Real-time 3-dimensional echocardiography in assessing atrial and ventricular septal defects: an echocardiographic-surgical correlative study. *Am Heart J* 2004; 148(6):1091-1095.
68. Chockalingam A, Venkatesan S, Dorairajan S et al. Safety and efficacy of enalapril in multivalvular heart disease with significant mitral stenosis—SCOPE-MS. *Angiology* 2005; 56(2):151-158.
69. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005; 4(5):299-308.

70. Choudhary S, MacKinnon CA, Morrissey GP, Tan ST. A case of giant nasal pyogenic granuloma gravidarum. *J Craniofac Surg* 2005; 16(2):319-321.
71. Chuang CH, Yan DC, Chiu CH et al. Clinical and laboratory manifestations of Kikuchi's disease in children and differences between patients with and without prolonged fever. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6):551-554.
72. Chugh R, Perloff JK, Fishbein M, Child JS. Extramural coronary arteries in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 94(10):1355-1357.
73. Chun ML, Buekers TE, Sood AK, Sorosky JI. Postoperative wound infection with *Pasteurella multocida* from a pet cat. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4):1115-1116.
74. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996; 20(6):465-472.
75. Clark EB. Evolution, genetics, and the etiology of congenital cardiovascular malformations. *J Pediatr* 2004; 144(4):416-417.
76. Collins N, Bellamy G, Hayes P. Intrapericardial carcinoid metastasis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6):675-676.
77. Collins N, Bellamy G, Hayes P. Intrapericardial carcinoid metastasis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6):675-676.
78. Conlon JD, Drolet BA. Skin lesions in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4):863-viii.
79. Corretti M. Brachial artery reactivity: clinical tool or research toy? *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6):693-696.
80. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284(5418):1318-1322.
81. Crespo G, Jacobs LE, Maraj S, Garcia F, Zaeri N, Kotler MN. Penetrating aortic atherosclerotic ulcer complicated by periesophageal hematoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(2):182-184.
82. Cronin P, Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: an unusual case and a review of the literature. *Chest* 2004; 125(2):789-793.
83. Cronquist SD. Tularemia: the disease and the weapon. *Dermatol Clin* 2004; 22(3):313-vii.
84. Cubillos-Garzon LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147(3):412-417.
85. Cury RC, Ferencik M, Hoffmann U et al. Epidemiology and association of vascular and valvular calcium quantified by multidetector computed tomography in elderly asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2004; 94(3):348-351.
86. Czarnacki M, Gacka M, Adamiec R. [A role of endothelin 1 in the pathogenesis of thromboangiitis obliterans (initial news)]. *Przegl Lek* 2004; 61(12):1346-1350.
87. Daya M, Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. *Crit Care Clin* 2005; 21(4):747-63, vii.

88. de Jonge RC, Polderman KH, Gemke RJ. Central venous catheter use in the pediatric patient: mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3):329-339.
89. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(2):547-75, vii.
90. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(2):547-75, vii.
91. del Zoppo GJ. TIAs and the pathology of cerebral ischemia. *Neurology* 2004; 62(8 Suppl 6):S15-S19.
92. Dellegrottaglie S, Saran R, Rajagopalan S. Vascular calcification in patients with renal failure: culprit or innocent bystander? *Cardiol Clin* 2005; 23(3):373-384.
93. Divakaramenon SM, Krishnan MN, Venugopal K. Calcific constrictive pericarditis (concretio cordis). *Heart* 2005; 91(1):18.
94. Dombeck TA, Satonik RC. The porphyrias. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):885-99, x.
95. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest* 2005; 128(3):1551-1556.
96. Doyle NM, Monga M. Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(2):319-44, vi.
97. Dunder K, Lind L, Lagerqvist B, Zethelius B, Vessby B, Lithell H. Cardiovascular risk factors for stable angina pectoris versus unheralded myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147(3):502-508.
98. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005; 128(4):2893-2909.
99. Earing MG, Cetta F, Driscoll DJ et al. Long-term results of the Fontan operation for double-inlet left ventricle. *Am J Cardiol* 2005; 96(2):291-298.
100. Edouard AR, Felten ML, Hebert JL, Cosson C, Martin L, Benhamou D. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. *Anesthesiology* 2004; 101(6):1262-1268.
101. Engelen MA, Bruch C, Buerger H, Weckesser M, Hoffmeier A. Pericarditis constrictiva and high-degree atrioventricular block as a first manifestation of a cardiac B-cell lymphoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(6):694.
102. Eralp I, Lie-Venema H, DeRuiter MC et al. Coronary artery and orifice development is associated with proper timing of epicardial outgrowth and correlated Fas-ligand-associated apoptosis patterns. *Circ Res* 2005; 96(5):526-534.
103. Erickson QL, Kobayashi T, Vogel PS. Photo quiz. Woody edema of the legs. *Am Fam Physician* 2003; 67(3):583-584.
104. Euathrongchit J, Thoongsuwan N, Stern EJ. Nonvascular mediastinal trauma. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(2):251-8, viii.
105. Farnsworth RH, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic endothelium: an important interactive surface for malignant cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(1):51-60.

106. Favilli S, Lapi E, Pollini I, Calabri GB, Bini RM. Prenatal diagnosis and postnatal outcome in patients with absent pulmonary valve syndrome not associated with tetralogy of Fallot: report of one case and review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9(11):1127-1129.
107. Figueras J, Domingo E, Cortadellas J et al. Comparison of plasma serotonin levels in patients with variant angina pectoris versus healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96(2):204-207.
108. Fink JN, Caplan LR. Cerebrovascular cases. *Med Clin North Am* 2003; 87(4):755-70, vii.
109. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005; 147(1):38-42.
110. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26(3):240-248.
111. Forleo C, Resta N, Sorrentino S et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 117(7):451-458.
112. Fox E, Harkins D, Taylor H et al. Epidemiology of mitral annular calcification and its predictive value for coronary events in African Americans: the Jackson Cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Am Heart J* 2004; 148(6):979-984.
113. Friedewald VE, Maron BJ, Roberts WC. The editor's roundtable: sudden cardiac death in athletes. *Am J Cardiol* 2007; 100(9):1451-1459.
114. Frommelt PC, Frommelt MA. Congenital coronary artery anomalies. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(5):1273-1288.
115. Frykberg RG. An evidence-based approach to diabetic foot infections. *Am J Surg* 2003; 186(5A):44S-54S.
116. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S354-S361.
117. Garcia MA, Ramonet M, Ciocca M et al. Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(1):11-14.
118. Garcia RE, Friedman WF, Kaback MM, Rowe RD. Idiopathic hypercalcemia and supra-avalvular aortic stenosis. Documentation of a new syndrome. *N Engl J Med* 1964; 271:117-120.
119. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(3):353-370.
120. Geddes LA, Roeder RA. Evolution of our knowledge of sudden death due to commotio cordis. *Am J Emerg Med* 2005; 23(1):67-75.
121. George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, Colan SD, Diller L. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. *J Pediatr* 2004; 144(4):444-448.
122. Germonpre P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol* 2005; 95(7):912-915.

123. Germonpre P. Patent foramen ovale and diving. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):97-104.
124. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12):2959-2964.
125. Gill DS, Yong QW, Wong TW, Tan LK, Ng KS. Vegetation and bilateral congenital coronary artery fistulas. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(5):492-493.
126. Gill EA, Jr. Definitions and pathophysiology of the patent foramen ovale: broad overview. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):1-6.
127. Gill EA, Jr., Quaipe RA, Goldberg SL. The echocardiographer's role during the placement of patent foramen ovale closure devices. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):53-64.
128. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68(11):2179-2186.
129. Goldberg SR, Halvorsen RA, Neifeld JP. Vascular tumors of the abdominal wall. *Am J Surg* 2004; 187(4):553-556.
130. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72(9):1761-1768.
131. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005; 32(3):523-559.
132. Goldmuntz E. The genetic contribution to congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(6):1721-37, x.
133. Gorman RC, Jackson BM, Gorman JH. The potential role of ventricular compressive therapy. *Surg Clin North Am* 2004; 84(1):45-59.
134. Gowda RM, Misra D, Tranbaugh RF, Ohki T, Khan IA. Endovascular stent grafting of descending thoracic aortic aneurysms. *Chest* 2003; 124(2):714-719.
135. Gowda RM, Boxt LM. Calcifications of the heart. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(3):603-vii.
136. Graham RM, Owens WA. Pathogenesis of inherited forms of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1759-1762.
137. Grecula MJ, Caban ME. Common orthopaedic problems in the elderly patient. *J Am Coll Surg* 2005; 200(5):774-783.
138. Grizzard JD, Ang GB. Magnetic resonance imaging of pericardial disease and cardiac masses. *Cardiol Clin* 2007; 25(1):111-40, vi.
139. Gruman A, Liang MG, Mulliken JB et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(4):616-622.
140. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S332-S339.
141. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 94(3):316-319.
142. Hager A, Kaemmerer H, Leppert A et al. Follow-up of adults with coarctation of the aorta: comparison of helical CT and MRI, and impact on assessing diameter changes. *Chest* 2004; 126(4):1169-1176.

143. Haggstrom AN, Frieden IJ. Hemangiomas: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1 Suppl):S50-S52.
144. Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of poststreptococcal illness. *Am Fam Physician* 2005; 71(10):1949-1954.
145. Hannoush H, Fawzy ME, Stefadouros M, Moursi M, Chaudhary MA, Dunn B. Regression of significant tricuspid regurgitation after mitral balloon valvotomy for severe mitral stenosis. *Am Heart J* 2004; 148(5):865-870.
146. Hardwigsen J, Balandraud P, Ananian P, Saisse J, Le Treut YP. Leiomyosarcoma of the retrohepatic portion of the inferior vena cava: clinical presentation and surgical management in five patients. *J Am Coll Surg* 2005; 200(1):57-63.
147. Haro LH, Krajicek M, Lobl JK. Challenges, controversies, and advances in aortic catastrophes. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(4):1159-1177.
148. Harpaz D, Rozenman Y, Medalion B, Geva Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery accompanied by mitral valve prolapse and regurgitation: Surgical implication of dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(1):73-77.
149. Hasham SN, Lewin MR, Tran VT et al. Nonsyndromic genetic predisposition to aortic dissection: a newly recognized, diagnosable, and preventable occurrence in families. *Ann Emerg Med* 2004; 43(1):79-82.
150. Hassell KL. Hematologic ramifications of patent foramen ovale—role of hypercoagulable state. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):65-71.
151. Heazell A, Thorneycroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):815-820.
152. Herdman AV, Steele JC, Jr. The new mycobacterial species—emerging or newly distinguished pathogens. *Clin Lab Med* 2004; 24(3):651-90, vi.
153. Herman AR, Morello F, Strickland JL. Vulvar venous malformations in an 11-year-old girl: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(3):179-181.
154. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Morifuji K, Sutoh M. Surgical treatment of chronic constrictive pericarditis using an ultrasonic scalpel. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11(3):204-207.
155. Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(1):1-20.
156. Ho E, Foley DP, Brown A. Aortic hypoplasia and right ventricular outflow tract obstruction in a young man with uncontrolled hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8):883.
157. Ho HH, Lee KL, Lau CP, Tse HF. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 116(1):19-23.
158. Ho HH, Lee KL, Lau CP, Tse HF. Clinical characteristics of and long-term outcome in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2004; 116(1):19-23.
159. Hoeft D, Kroger K, Grabbe S, Dissemond J. [Thromboangiitis obliterans: an overview]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2(10):827-832.

160. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; 147(3):425-439.
161. Hogan MT. Cutaneous infections associated with HIV/AIDS. *Dermatol Clin* 2006; 24(4):473-95, vi.
162. Hollenbeck ST, Grobmyer SR, Kent KC, Brennan MF. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197(4):575-579.
163. Hopsu E, Pitkaranta A. Jugular vein aneurysm or phlebectasia. *Am J Surg* 2004; 188(5):622.
164. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19(6):656-662.
165. Hung MJ, Kuo LT, Cheng CW, Chang CP, Cherng WJ. Comparison of peripheral monocyte counts in patients with and without coronary spasm and without fixed coronary narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93(5):620-624.
166. Imazio M, Demichelis B, Parrini I et al. Recurrent pain without objective evidence of disease in patients with previous idiopathic or viral acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2004; 94(7):973-975.
167. Imazio M, Demichelis B, Parrini I et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005; 95(11):1393-1394.
168. Iqbal A, Cormack GC, Scerri G. Hereditary multiple glomangiomas. *Br J Plast Surg* 1998; 51(1):32-37.
169. Iwao F, Sato-Matsumura KC, Sawamura D, Shimizu H. Elephantiasis nostras verrucosa successfully treated by surgical debridement. *Dermatol Surg* 2004; 30(6):939-941.
170. Iwashita A, Yao T, Schlemper RJ et al. Mesenteric phlebosclerosis: a new disease entity causing ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(2):209-220.
171. Jacobs BR. Central venous catheter occlusion and thrombosis. *Crit Care Clin* 2003; 19(3):489-514, ix.
172. Jensenius M, Fournier PE, Vene S et al. African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36(11):1411-1417.
173. Jiang M, Mezentsev A, Kemp R et al. Smooth muscle—specific expression of CYP4A1 induces endothelial sprouting in renal arterial microvessels. *Circ Res* 2004; 94(2):167-174.
174. Johnson LB, Pasumarthy A, Saravolatz LD. Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis. *Am J Med* 2003; 114(4):340-341.
175. Johnston DC, Hill MD. The patient with transient cerebral ischemia: a golden opportunity for stroke prevention. *CMAJ* 2004; 170(7):1134-1137.
176. Jones JH, Weir WB. Cocaine-associated chest pain. *Med Clin North Am* 2005; 89(6):1323-1342.
177. Jones RH, Carek PJ. Management of varicose veins. *Am Fam Physician* 2008; 78(11):1289-1294.
178. Joshi R, Abraham S, Kumar AS. New approach for complete endocardectomy in left ventricular endomyocardial fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(1):40-42.

179. Kabukcu M, Demircioglu F, Yanik E, Basarici I, Ersel F. Pericardial tamponade and large pericardial effusions: causal factors and efficacy of percutaneous catheter drainage in 50 patients. *Tex Heart Inst J* 2004; 31(4):398-403.
180. Kajbaf S, Veinot JP, Ha A, Zimmerman D. Comparison of surgically removed cardiac valves of patients with ESRD with those of the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1):86-93.
181. Kakati S, Doley B, Pal S, Deka UJ. Elephantiasis Nostras Verrucosa: a rare thyroid dermopathy in Graves' disease. *J Assoc Physicians India* 2005; 53:571-572.
182. Kalra M, Gloviczki P. Surgical treatment of venous ulcers: role of subfascial endoscopic perforator vein ligation. *Surg Clin North Am* 2003; 83(3):671-705.
183. Kamath BM, Piccoli DA. Heritable disorders of the bile ducts. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3):857-75, vi.
184. Kano K, Arisaka O. Chyluria due to retroperitoneal lymphangioma producing nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2003; 143(5):685.
185. Kapadia SR. Patent foramen ovale closure: historical perspective. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):73-83.
186. Kasravi B, Reid CL, Allen BJ. Coronary artery fistula presenting as bacterial endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(12):1315-1316.
187. Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):389-419.
188. Kaymaz C, Ozdemir N, Erentug V, Sismanoglu M, Yakut C, Ozkan M. Location, size, and morphologic characteristics of left atrial thrombi as assessed by transesophageal echocardiography in relation to systemic embolism in patients with rheumatic mitral valve disease. *Am J Cardiol* 2003; 91(6):765-769.
189. Keaney CM, Springate JE. Cancer and the kidney. *Adolesc Med Clin* 2005; 16(1):121-148.
190. Kerketta AS, Babu BV, Rath K, Jangid PK, Nayak AN, Kar SK. A randomized clinical trial to compare the efficacy of three treatment regimens along with footcare in the morbidity management of filarial lymphoedema. *Trop Med Int Health* 2005; 10(7):698-705.
191. Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004; 116(1):8-13.
192. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5(11):655-663.
193. Kieffer E, Alaoui M, Piette JC, Cacoub P, Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann Surg* 2006; 244(2):289-295.
194. Kim DY, Pantelic MV, Yoshida A, Jerius J, Abouljoud MS. Cavernous hemangioma presenting as Budd-Chiari syndrome. *J Am Coll Surg* 2005; 200(3):470-471.
195. Kinsara A, Chan KL. Noninvasive imaging modalities in coarctation of the aorta. *Chest* 2004; 126(4):1016-1018.

196. Kismoune N, Eicher JC, Jazayeri S et al. ["Spontaneous" rupture of the left iliac vein complicating Cockett's syndrome]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(4):347-350.
197. Knaut AL, Cleveland JC, Jr. Aortic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(4):817-845.
198. Knirsch W, Haas NA, Uhlemann F, Dietz K, Lange PE. Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 101(2):285-291.
199. Koch CG, Milas BL, Savino JS. What does transesophageal echocardiography add to valvular heart surgery? *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21(3):587-611.
200. Komodromos T, Lieb D, Baraboutis J. Unusual presentation of a pericardial cyst. *Heart Vessels* 2004; 19(1):49-51.
201. Konen E, Merchant N, Gutierrez C et al. True versus false left ventricular aneurysm: differentiation with MR imaging—initial experience. *Radiology* 2005; 236(1):65-70.
202. Koss T, Lanatra N, Stiller MJ, Grossman ME. An unusual combination: lipedema with myiasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6):969-972.
203. Kovacs AH, Sears SF, Saidi AS. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: review of the literature. *Am Heart J* 2005; 150(2):193-201.
204. Krantz MJ, Lee JK, Spodick DH. Repetitive yawning associated with cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 2004; 94(5):701-702.
205. Kudo FA, Warycha B, Juran PJ et al. Differential responsiveness of early—and late-passage endothelial cells to shear stress. *Am J Surg* 2005; 190(5):763-769.
206. Kung GC, Gao H, Wong PC, Sklansky MS, Uzunyan MY, Wood JC. Total anomalous pulmonary venous return involving drainage above, below, and to the heart: a mixed bag. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10):1084-1085.
207. Kunz LH, Gilbert WM, Towner DR. Increased incidence of cardiac anomalies in pregnancies complicated by gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2):1248-1252.
208. Kurup V, Haddadin AS. Valvular heart diseases. *Anesthesiol Clin* 2006; 24(3):487-508, vi.
209. Lamparter S, Schoppet M, Christ M, Pankuweit S, Maisch B. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in malignant and autoreactive pericardial effusion. *Am J Cardiol* 2005; 95(9):1065-1069.
210. Langford CA. Vasculitis in the geriatric population. *Clin Geriatr Med* 2005; 21(3):631-47, viii.
211. Langiulli M, Salomon P, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Comparison of outcomes in patients with active infective endocarditis with versus without paravalvular abscess and with and without valve replacement. *Am J Cardiol* 2004; 94(1):136-137.
212. Lanza GA, Bencardino G, Sestito A et al. Association of endothelin-1 with transient myocardial ischemia in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95(4):492-494.

213. Lavine SJ. Genesis of the restrictive filling pattern: pericardial constraint or myocardial restraint. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(2):152-160.
214. Le DA, Traynor EN, Ghazvini A. Aortic occlusion causing ischemic neuropathy and paraparesis. *Neurology* 2004; 63(10):1984.
215. Le MN, Goldenberg A, Michel-Adde C et al. Molecular characterization of a 14q deletion in a boy with features of Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 134(4):439-442.
216. Lee BB. Vascular malformations. *J Am Coll Surg* 2005; 200(4):638-639.
217. Lee SJ, Kavanaugh A. 4. Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer):S445-S450.
218. Lee SY, Kuo HT, Peng MJ et al. Azygos vein varix mimicking mediastinal mass in a patient with liver cirrhosis: a case report. *Chest* 2005; 127(2):661-664.
219. Leggat PA, Melrose W. Lymphatic filariasis: disease outbreaks in military deployments from World War II. *Mil Med* 2005; 170(7):585-589.
220. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(3):435-viii.
221. Leiferman KM, Gleich GJ. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):50-58.
222. Lemaire LC, van Lanschot JB, Stoutenbeek CP et al. Thoracic duct in patients with multiple organ failure: no major route of bacterial translocation. *Ann Surg* 1999; 229(1):128-136.
223. Lepper PM, Koenig W, Moller P, Perner S. A case of sudden cardiac death due to isolated eosinophilic coronary arteritis. *Chest* 2005; 128(2):1047-1050.
224. Levinson KL, Feingold E, Ferrell RE, Glover TW, Traboulsi EI, Finegold DN. Age of onset in hereditary lymphedema. *J Pediatr* 2003; 142(6):704-708.
225. Levy I, Rolain JM, Lepidi H et al. Is pyogenic granuloma associated with Bartonella infection? *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):1065-1066.
226. Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl):S492-S495.
227. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1992; 123(6):1589-1593.
228. Lidove O, Chauveheid MP, Papo T et al. Echinococcus multilocularis massive pericardial infection: late and dramatic improvement under albendazole therapy. *Am J Med* 2005; 118(2):195-197.
229. Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98(2):254-258.
230. Lim KG, Rosenow EC, III, Staats B, Couture C, Morgenthaler TI. Chyloptysis in adults: presentation, recognition, and differential diagnosis. *Chest* 2004; 125(1):336-340.
231. Limas CJ, Iakovis P, Anyfantakis A, Kroupis C, Cokkinos DV. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93(9):1189-1191.
232. Lin A, Ardinger HH, Pierpont ME. Classification of cardiovascular malformations associated with neuroblastoma. *J Pediatr* 2005; 146(3):439-441.

233. Liuzzo JP, Shin YT, Lucariello R et al. Triple valve repair for rheumatic heart disease. *J Card Surg* 2005; 20(4):358-363.
234. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5):767-776.
235. Lowenstein R. Deadly viral syndrome mimics. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(4):1051-105x.
236. Lu SN, Chow NH, Wu WC et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in a high arsenic area in Taiwan: a case-control study. *J Occup Environ Med* 2004; 46(5):437-441.
237. Luckstead EF, Sr. Cardiovascular disorders in the college student. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(1):243-78, xi.
238. Lum CF, Ilsen PF, Kawasaki B. Subclavian steal syndrome. *Optometry* 2004; 75(3):147-160.
239. Lupi O, Tyring SK, McGinnis MR. Tropical dermatology: fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):931-51, quiz.
240. Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):391-398.
241. Maarouf M, Runge M, Kocher M, Zahringer M, Treuer H, Sturm V. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology* 2004; 63(2):367-369.
242. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004; 5(2):107-118.
243. Macdonald JM, Sims N, Mayrovitz HN. Lymphedema, lipedema, and the open wound: the role of compression therapy. *Surg Clin North Am* 2003; 83(3):639-658.
244. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1):89-95.
245. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4):777-86, vi.
246. Malouf JF, Chandrasekaran K, Orszulak TA. Mycotic aneurysms of the thoracic aorta: a diagnostic challenge. *Am J Med* 2003; 115(6):489-496.
247. Mansencal N, Mitry E, Forissier JF et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 2006; 151(5):1129-6.
248. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116(1):63-65.
249. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(5):1305-1346.
250. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348(4):295-303.
251. Martin-Davila P, Fortun J, Navas E et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest* 2005; 128(2):772-779.

252. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005; 150(5):1099-1106.
253. Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(4):909-928.
254. Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(3):691-711.
255. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(3):643-664.
256. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4):240-245.
257. McKenzie ED, Andropoulos DB, DiBardino D, Fraser CD, Jr. Congenital heart surgery 2005: the brain: it's the heart of the matter. *Am J Surg* 2005; 190(2):289-294.
258. McLaughlin P, Benson L, Horlick E. The role of cardiac catheterization in adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006; 24(4):531-56, v.
259. Meberg A, Brugmann-Pieper S, Due R, Jr. et al. First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. *J Pediatr* 2008; 152(6):761-765.
260. Mehta SB, Wu WC. Management of coronary heart disease: stable angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction. *Prim Care* 2005; 32(4):1057-1081.
261. Merrigan BA, Winter DC, O'Sullivan GC. Chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84(1):15-20.
262. Meuwissen M, van der Wal AC, Koch KT et al. Association between complex coronary artery stenosis and unstable angina and the extent of plaque inflammation. *Am J Med* 2003; 114(7):521-527.
263. Michael E, Malecela-Lazaro MN, Simonsen PE et al. Mathematical modelling and the control of lymphatic filariasis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4):223-234.
264. Michels VV, Olson TM, Miller FA, Ballman KV, Rosales AG, Driscoll DJ. Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91(11):1389-1392.
265. Mills WR, Barber JE, Ratliff NB, Cosgrove DM, III, Vesely I, Griffin BP. Biomechanical and echocardiographic characterization of flail mitral leaflet due to myxomatous disease: further evidence for early surgical intervention. *Am Heart J* 2004; 148(1):144-150.
266. Misra A, Edelsten C. Orbital varices diagnosed as episcleritis in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146(4):574.
267. Modesto KM, Pellikka PA, Malouf JF, Daly RC, Chandrasekaran K. Mycotic aneurysm of the left ventricle: echocardiographic diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(2):191-193.
268. Mohan UR, Kleinman CS, Kern JH. Fetal echocardiography and its evolving impact 1992 to 2002. *Am J Cardiol* 2005; 96(1):134-136.

269. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32(3):705-726.
270. Montravers P, Chollet-Martin S, Marmuse JP, Gougerot-Pocidal MA, Desmots JM. Lymphatic release of cytokines during acute lung injury complicating severe pancreatitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1):1527-1533.
271. Morgan MB, Swann M, Somach S, Eng W, Smoller B. Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6):867-874.
272. Morikawa T, Imanishi M, Suzuki H et al. Mast cell chymase in the ischemic kidney of severe unilateral renovascular hypertension. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3):e45-e50.
273. Morsey H, Aslam M, Standfield N. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction. *Am J Surg* 2003; 185(4):360-363.
274. Moses FM, Hwang I. Transient thoracic duct obstruction: evaluation by EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(3):457-459.
275. Movahed MR, Saito Y, hmadi-Kashani M, Kasravi B. Relation of pericardial effusion to degree of fractional shortening. *Am J Cardiol* 2006; 97(6):910-911.
276. Moylett EH, Chinen J, Shearer WT. *Trichosporon pullulans* infection in 2 patients with chronic granulomatous disease: an emerging pathogen and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6):1370-1374.
277. Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S340-S346.
278. Mustafa S, Stein PD, Patel KC, Otten TR, Holmes R, Silbergleit A. Upper extremity deep venous thrombosis. *Chest* 2003; 123(6):1953-1956.
279. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg* 2004; 187(5A):65S-70S.
280. Myers RS, Lo AK, Pawel BR. The glomangioma in the differential diagnosis of vascular malformations. *Ann Plast Surg* 2006; 57(4):443-446.
281. Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF et al. Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5 Suppl):S101-S106.
282. Natanzon A, Goldman ME. Patent foramen ovale: anatomy versus pathophysiology—which determines stroke risk? *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(1):71-76.
283. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS, Larson DR, Gertz MA, Edwards WD. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005; 118(11):1287.
284. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91(6):795-800.
285. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery

- stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114(1):44-50.
286. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(7):761-767.
287. O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P. Newborn skin: Part I. Common rashes. *Am Fam Physician* 2008; 77(1):47-52.
288. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK, III. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(3):457-475.
289. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; 143(3):363-367.
290. Olejarova M, Campr V, Pavelka K. [Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). Case study and a literature review]. *Vnitr Lek* 2004; 50(10):786-792.
291. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 1996; 97(2):528-532.
292. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187(1):69-72.
293. Padberg FT, Jr. CEAP classification for chronic venous disease. *Dis Mon* 2005; 51(2-3):176-182.
294. Paleri V, Gopalakrishnan S. Jugular phlebectasia: theory of pathogenesis and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57(2):155-159.
295. Palmer JN. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(6):1193-201, viii.
296. Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3):479-484.
297. Pascual A, Bush HS, Copley JB. Renal fibromuscular dysplasia in elderly persons. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4):e63-e66.
298. Pavey DA, Craig PI. Endoscopic therapy for upper-GI vascular ectasias. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(2):233-238.
299. Pearl JM, Manning PB, Franklin C, Beekman R, Cripe L. Risk of recoarctation should not be a deciding factor in the timing of coarctation repair. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):803-805.
300. Pegram BL, Kardon MB, Bishop VS. Changes in left ventricular internal diameter with increasing pericardial pressure. *Cardiovasc Res* 1975; 9(6):707-714.
301. Pelech AN, Neish SR. Sudden death in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(5):1257-1271.
302. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):71-75.

303. Piraccini BM, Antonucci A, Rech G et al. Congenital pseudoclubbing of a fingernail caused by subungual hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2 Suppl 1):S123-S126.
304. Pitkanen OM, Hornberger LK, Miner SE et al. Borderline left ventricles in prenatally diagnosed atrioventricular septal defect or double outlet right ventricle: echocardiographic predictors of biventricular repair. *Am Heart J* 2006; 152(1):163-167.
305. Plautz CU, Perron AD, Brady WJ. Electrocardiographic ST-segment elevation in the trauma patient: acute myocardial infarction vs myocardial contusion. *Am J Emerg Med* 2005; 23(4):510-516.
306. Pocock R, Ahringer J, Mitsch M, Maxwell S, Woollard A. A regulatory network of T-box genes and the even-skipped homologue *vab-7* controls patterning and morphogenesis in *C. elegans*. *Development* 2004; 131(10):2373-2385.
307. Pomeranz A. Anomalies, abnormalities, and care of the umbilicus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(3):819-27, xii.
308. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(3):519-33, vii.
309. Post MC, Budts W. The relationship between migraine and right-to-left shunt: Fact or fiction? *Chest* 2006; 130(3):896-901.
310. Pulerwitz TC, Cappola TP, Felker GM, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Mortality in primary and secondary myocarditis. *Am Heart J* 2004; 147(4):746-750.
311. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(1):59-85, viii.
312. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16(4):607-20, vii.
313. Raja R, Johnston JK, Fitts JA, Bailey LL, Chinnock RE, Ashwal S. Post-transplant seizures in infants with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Neurol* 2003; 28(5):370-378.
314. Ramasubbu K, Wheeler TM, Reardon MJ, Dokainish H. Visceral pericardial hemangioma: unusual location for a rare cardiac tumor. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(9):981.
315. Rassam S, Mathieson E, Gemmell L. Atrial septal defect: an important risk factor after trauma. *Am J Emerg Med* 2005; 23(2):223-224.
316. Reitz BA. What's new in cardiac surgery. *J Am Coll Surg* 2004; 198(5):784-797.
317. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(2 Pt 1):143-175.
318. Reynolds HR, Tunick PA, Benenstein RJ et al. Frequency of severe renal artery stenosis in patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2004; 94(6):844-846.
319. Riel-Romero RM, Mattingly M. Developmental venous anomaly in association with neuromigrational anomalies. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):53-55.

320. Rienmuller R, Groll R, Lipton MJ. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(3):587-601, vi.
321. Rizvi AZ, Kaufman JA, Smith P, Silen ML. Solitary arteriovenous malformation of the small intestine. *J Am Coll Surg* 2005; 200(5):808-809.
322. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005; 147(1):90-96.
323. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007; 91(4):537-552.
324. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21(1):167-192.
325. Rogers RL, McCormack R. Aortic disasters. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(4):887-908.
326. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335(19):1424-1430.
327. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL, Jr. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 2005; 95(12):1441-1447.
328. Rome JJ, Kreutzer J. Pediatric interventional catheterization: reasonable expectations and outcomes. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(6):1589-610, viii.
329. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous reactive angiomatoses: patterns and classification of reactive vascular proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):887-896.
330. Rosen T, Hwong H. Sclerosing lymphangitis of the penis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):916-918.
331. Rosovsky RP, Kuter DJ. Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(1):183-202, vii.
332. Ryan K, Chin AJ. T-box genes and cardiac development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69(1):25-37.
333. Saers T, Parusel M, Brockmann M, Krakamp B. Lymphangioma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1):181-184.
334. Saers T, Parusel M, Brockmann M, Krakamp B. Lymphangioma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1):181-184.
335. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):285-308.
336. Salinger MH, Feldman TE. Patent foramen ovale: the missing link between deep venous thrombotic disease and embolic stroke. *Dis Mon* 2005; 51(2-3):94-103.
337. Sander TL, Klinkner DB, Tomita-Mitchell A, Mitchell ME. Molecular and cellular basis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(5):989-1009, x.
338. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9(4):715-32, viii.

339. Sandrasegaran K, Hawes DR, Matthew G. Hepatic peliosis (bacillary angiomatosis) in AIDS: CT findings. *Abdom Imaging* 2005; 30(6):738-740.
340. Santoro G, Bigazzi MC, Palladino MT, Russo MG, Carrozza M, Calabro R. Comparison of percutaneous closure of large patent ductus arteriosus by multiple coils versus the Amplatzer duct occluder device. *Am J Cardiol* 2004; 94(2):252-255.
341. Sarazin M, Caumes E, Cohen A, Amarenco P. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(2):305-307.
342. Sasidharan P. An approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4):999-1021, ix.
343. Satterthwaite G, Francis SE, Suvarna K et al. Differential gene expression in coronary arteries from patients presenting with ischemic heart disease: further evidence for the inflammatory basis of atherosclerosis. *Am Heart J* 2005; 150(3):488-499.
344. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006; 148(6):730-734.
345. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(2):301-306.
346. Schultz JM, Trunkey DD. Blunt cardiac injury. *Crit Care Clin* 2004; 20(1):57-70.
347. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J* 2005; 150(4):716.
348. Semochkin DV, Kolesnikova EA, Dement'eva II. [Epithelioid mesothelioma of the atrioventricular node]. *Arkh Patol* 2004; 66(5):49-51.
349. Shillingford AJ, Wernovsky G. Academic performance and behavioral difficulties after neonatal and infant heart surgery. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(6):1625-39, ix.
350. Shim HS, Choi YD, Cho NH. Malignant glomus tumor of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(7):940-942.
351. Sicard GK, Waller KR, McAnulty JF. The effect of cisterna chyli ablation combined with thoracic duct ligation on abdominal lymphatic drainage. *Vet Surg* 2005; 34(1):64-70.
352. Sideris EB, Macuil B, Varvarenko V, Toumanides S. Transcatheter patch occlusion of perimembranous ventricular septal defects. *Am J Cardiol* 2005; 95(12):1518-1521.
353. Singh AD, Rundle PA, Rennie I. Retinal vascular tumors. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18(1):167-76, x.
354. Singh SK, Ranjan P, Sakhujia V, Jha V. The Case: Milky urine. Chyluria. *Kidney Int* 2008; 74(8):1100-1101.

355. Slesnick TC, Ayres NA, Altman CA et al. Characteristics and outcomes of fetuses with pericardial effusions. *Am J Cardiol* 2005; 96(4):599-601.
356. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest* 2005; 128(1):30-35.
357. Smith SW. T/QRS ratio best distinguishes ventricular aneurysm from anterior myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2005; 23(3):279-287.
358. Smith SW, Whitwam W. Acute coronary syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(1):53-89, vi.
359. Sobrinho G, Salcher J. Partial anomalous pulmonary vein drainage of the left lower lobe: incidental diagnostic after central venous cannulation. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1271-1272.
360. Srivastava D. Building a heart: implications for congenital heart disease. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(1):63-70.
361. Steffen C. Frederic Woringer: Pautrier-Woringer disease (lipomelanotic reticulosis/dermatopathic lymphadenitis). *Am J Dermatopathol* 2004; 26(6):499-503.
362. Steib-Furno S, Bensoussan L, Parrado-Azulay J, Lafforgue P. Inflammatory joint disease and severe ischemia of the extremities revealing thromboangiitis obliterans in a female. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1):69-72.
363. Strom RG, Derdeyn CP, Moran CJ et al. Frequency of spinal arteriovenous malformations in patients with unexplained myelopathy. *Neurology* 2006; 66(6):928-931.
364. Suzuki T, Yoshidome H, Kimura F et al. Renal function is well maintained after use of left renal vein graft for vascular reconstruction in hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202(1):87-92.
365. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(1):97-114.
366. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Kohno Y. Intracranial dural venous anomalies in familial cervical cystic hygroma. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1):50-52.
367. Takahashi H, Kuboyama S, Abe H, Aoki T, Miyazaki M, Nakata H. Clinical feasibility of noncontrast-enhanced magnetic resonance lymphography of the thoracic duct. *Chest* 2003; 124(6):2136-2142.
368. Tanaka E, Matsumoto K, Shindo T, Taguchi Y. Implantation of a pleurovenous shunt for massive chylothorax in a patient with yellow nail syndrome. *Thorax* 2005; 60(3):254-255.
369. Tang SJ, Faughnan ME, Marcon NE. Bilateral nevoid telangiectasia syndrome. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(3):468-471.
370. Tansel T, Aydogan U, Yilmazbayhan D, Bilgic B, Demiryont M, Onursal E. Epitheloid hemangioendothelioma of the heart in infancy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4):1402-1405.

371. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(3):491-507.
372. Teruya TH, Ballard JL. New approaches for the treatment of varicose veins. *Surg Clin North Am* 2004; 84(5):1397-13ix.
373. Therrien J, Marx GR, Gatzoulis MA. Late problems in tetralogy of Fallot—recognition, management, and prevention. *Cardiol Clin* 2002; 20(3):395-404.
374. Thompson AM, Lynn AA, Robson K, Joyce MP, Fivenson DP, Scollard D. Lepromatous phlebitis of the external jugular vein. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(6):1180-1182.
375. Ting AC, Cheng SW, Ho P, Poon JT, Tsu JH. Surgical treatment of infected aneurysms and pseudoaneurysms of the thoracic and abdominal aorta. *Am J Surg* 2005; 189(2):150-154.
376. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 150(1):11-18.
377. Tofil NM, Winkler MK, Watts RG, Noonan J. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3):352-354.
378. Tomar M, Radhakrishnan S, Shrivastava S. Partial or total anomalous pulmonary venous drainage caused by malposition of septum primum: echocardiographic description of a rare variant of anomalous pulmonary venous drainage. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8):884.
379. Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg* 2004; 187(5):575-579.
380. Towbin JA. Molecular genetic basis of sudden cardiac death. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(5):1229-1255.
381. Towne JB. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg* 2005; 189(2):140-149.
382. Trabelsi I, Rekik S, Znazen A et al. Native valve infective endocarditis in a tertiary care center in a developing country (Tunisia). *Am J Cardiol* 2008; 102(9):1247-1251.
383. Trion A, van der LA. Vascular smooth muscle cells and calcification in atherosclerosis. *Am Heart J* 2004; 147(5):808-814.
384. Tuluc M, Horn A, Inniss S, Thomas R, Zhang PJ, Khurana JS. Case report: glomus tumor of the colon. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35(1):97-99.
385. Turner CG, Tworetzky W, Wilkins-Haug LE, Jennings RW. Cardiac anomalies in the fetus. *Clin Perinatol* 2009; 36(2):439-49, xi.
386. Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):834-838.
387. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(6):1503-13, vii.
388. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005; 127(6):2243-2253.

389. Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care* 2003; 7(2):130-138.
390. Van Den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, Van DR, Bogers AJ, Simoons ML, Meijboom FJ. Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2004; 93(9):1141-1145.
391. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4(12):877-888.
392. Veasy LG. Rheumatic fever. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(11):661.
393. Vegas A. Assisting the failing heart. *Anesthesiol Clin* 2008; 26(3):539-564.
394. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Thrombin/inflammation paradigms: a closer look at arterial and venous thrombosis. *Am Heart J* 2005; 149(1 Suppl):S19-S31.
395. von KY, Franzen O, Lund GK, Koschyk DH, Ito WD, Meinertz T. Coronary artery anomalies Part II: recent insights from clinical investigations. *Z Kardiol* 2005; 94(1):1-13.
396. Wacker A, Kaemmerer H, Hollweck R et al. Outcome of operated and unoperated adults with congenital cardiac disease lost to follow-up for more than five years. *Am J Cardiol* 2005; 95(6):776-779.
397. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B, Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol* 2004; 94(12):1581-1584.
398. Walker RE, Moran AM, Gauvreau K, Colan SD. Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects. *Am J Cardiol* 2004; 93(11):1374-7, A6.
399. Walmsley R, Hishitani T, Sandor GG et al. Diagnosis and outcome of dextrocardia diagnosed in the fetus. *Am J Cardiol* 2004; 94(1):141-143.
400. Walsh JC, Bergan JJ, Beeman S, Comer TP. Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein stripping. *Ann Vasc Surg* 1994; 8(6):566-570.
401. Wasson S, Bedi A, Singh A. Determining functional significance of subclavian artery stenosis using exercise thallium-201 stress imaging. *South Med J* 2005; 98(5):559-560.
402. Weiner M, Richards J. Skin mass on neck. *Am Fam Physician* 2004; 69(9):2185-2186.
403. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3(4):259-287.
404. Wenner KA, Kenner JR. Anthrax. *Dermatol Clin* 2004; 22(3):247-56, v.
405. Westaby S. Surgical restoration of the failing left ventricle. *Med Clin North Am* 2003; 87(2):523-52, xiii.
406. Whelan AJ, Ball S, Best L et al. Genetic red flags: clues to thinking genetically in primary care practice. *Prim Care* 2004; 31(3):497-508, viii.
407. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol* 2005; 6(7):501-508.
408. Wisler J, Khoury PR, Kimball TR. The effect of left ventricular size on right ventricular hemodynamics in pediatric survivors with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(5):464-469.

409. Wiviott SD, Braunwald E. Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: part I. Initial evaluation and management, and hospital care. *Am Fam Physician* 2004; 70(3):525-532.
410. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64(6):961-965.
411. Yahalom J, Portlock CS. Long-term cardiac and pulmonary complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(2):305-18, vii.
412. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67(7):1225-1229.
413. Yang H, Woo A, Monakier D et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(10):1074-1082.
414. Yee L. Cardiac emergencies in the first year of life. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(4):981-1008, vi.
415. Yi ES. Tumors of the pulmonary vasculature. *Cardiol Clin* 2004; 22(3):431-vii.
416. Yip HK, Wu CJ, Chang HW et al. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. *Chest* 2003; 124(2):565-571.
417. Yoon JW, Koo JR, Baik GH, Kim JB, Kim DJ, Kim HK. Erosion of embolization coils and guidewires from the kidney to the colon: delayed complication from coil and guidewire occlusion of renal arteriovenous malformation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6):1109-1112.
418. Yoshidome H, Takeuchi D, Ito H et al. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *Am J Surg* 2005; 189(4):419-424.
419. Zalaudek I, Leinweber B, Kerl H, Mullegger RR. Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6):1091-1094.
420. Zalzstein E, Hamilton R, Zucker N, Levitas A, Gross GJ. Presentation, natural history, and outcome in children and adolescents with double orifice mitral valve. *Am J Cardiol* 2004; 93(8):1067-1069.
421. Zanchetta M, Rigatelli G, Ho SY. A mystery featuring right-to-left shunting despite normal intracardiac pressure. *Chest* 2005; 128(2):998-1002.

CAPÍTULO 9

SISTEMA ENDÓCRINO.

*“La ciencia sólo tiene un lenguaje, el de la cantidad,
y un único argumento, el del experimento”*

Starling EH. (1866-1927)

Aunque desde hace siglos a través de la observación, se conocía el hecho de que algo excepcional ocurría en ciertos individuos, como por ejemplo los cretinos o los gigantes, no fue sino hasta sólo hace unas cuantas décadas, que se empezó a entender que esto sucedía por la alteración de un mecanismo de *intercomunicación corporal*. Los estudios de Starling y Bayliss (1860-1924), que les permitieron identificar a la *secretina* en la mucosa duodenal, y asociar su síntesis a la producción de bilis y jugo pancreático, describieron la primera evidencia de que una sustancia producida en un sitio del cuerpo, determina la producción de una distinta, habitualmente en otra parte de la economía.

Starling seleccionó acertadamente la palabra “hormona” (Gr. *hormaein* = poner en movimiento, acicatear), y dio con ello inicio a la identificación de un fascinante mecanismo de señalización entre las células, e incluso entre las estructuras de los organismos unicelulares.

Al principio, se conoció la interrelación de varias glándulas endócrinas entre sí, como la hipófisis (Gr. *Hypo* = debajo + Gr. *phyein* = crecer) y el tiroides (Gr. *thyreoeides* = en forma de escudo). Más adelante, a la pituitaria (L. *pituita* = flema) se le elevó al puesto de directora de una hipotética orquesta endócrina, basados en que una hormona se producía en una glándula, sin ninguna otra función, que la de activar a otras células para producir una respuesta fisiológica. Actualmente sabemos que la hipófisis no es tal dirigente de la fanfarria fisiológica, aunque que sin duda sí merece el calificativo de pieza vital dentro de un grupo fisiológico, el cual además de ser sumamente importante, es indispensable para la convivencia orgánica.

Con el tiempo, al entender la interrelación entre los mecanismos de retroalimentación, se ha podido explicar el control homeostático de las glándulas, y lo indispensable del sistema endócrino para integrar varias actividades metabólicas corporales.

Se descubrieron muchas hormonas, y se supo que aunque algunas se parecen entre sí, como las derivadas del colesterol producidas en la corteza suprarrenal y

las gónadas, otras son proteínas, aminas o polipéptidos, la mayoría de las cuales son producidas por células especializadas que vierten su producto al torrente sanguíneo, para que puedan actuar a distancia sobre su órgano(s) o células blanco, que responden específicamente a ella. Precisamente, por el desarrollo de las técnicas de radio-inmuno-ensayo con las que actualmente se miden, determinaron que se otorgara el premio Nobel en 1977 a los doctores Yalow, Guillemin y Schally.

Unas hormonas actúan universalmente, es decir tienen que ver con prácticamente todo el organismo, como sucede con la insulina y la tiroxina; otras son relativamente restringidas en su acción, como es el caso de la parato hormona, otras son francamente locales como las gastro-intestinales. Varias más, *sólo* son capaces de estimular a otras células muy específicas, para que estas a su vez produzcan a su vez otra hormona como es el caso de las llamadas “tropas”.

Después se comprendió, que los mecanismos de coordinación de la secreción son variados, por ejemplo, algunos dependen de la secreción de una hormona en base a sus niveles en la circulación, como es el caso de la hipófisis, la que dependiendo de la concentración de tiroxina existente en la sangre secretará más o menos tirotrona. También se supo que algunas aunque con diferente función, pueden producirse por la influencia de otra de su mismo grupo, como sucede con la cortisona que actúan sobre todas las células de la corteza suprarrenal. Otras responden a una sustancia química, que dispara o inhibe su descarga, como son los niveles séricos de glucosa en relación a la insulina, y que unas más están sujetas a otros estímulos, como son los cambios de las características físicas de la sangre, con variaciones de la osmolaridad que actúan sobre la pituitaria posterior.

Actualmente, sabemos un poco más de los intrincados mecanismos de secreción y acción de las hormonas, así como lo complejo de sus enfermedades. Así mismo se entiende que **no** son el único mecanismo que “acicatea” a las células ya que existe una “comunicación intercelular”, igualmente importante que se da a nivel molecular.

El concepto de señalización debe entenderse por un lado como la producción de un agente “*estimulador*”, habitualmente una molécula pequeña, que es capaz de “ligarse” (L. *ligare* = amarrarse, unirse) a otra molécula casi siempre más grande, que actúa como “*receptor*”. Entre estos “ligadores” se encuentran además de las hormonas, neurotransmisores, antígenos o sustratos que se unen a una enzima.

No es absurdo insistir en recordar que las células tienen, habitualmente receptores en sus membranas, citoplasma, y núcleo; tampoco es aberrante pensar que seguramente estos se compartieron genéticamente, desde el inicio de los tiempos, con un ancestro común.

Esto ha permitido dividir a las hormonas en dos grupos, el primero en el que no tiene la necesidad de pasar al interior de la célula, ya que le basta actuar sobre receptores ubicados en la superficie celular, sitio en donde se generan mensajeros secundarios; las del otro grupo, si penetran a través de la membrana, en búsqueda de receptores intra celulares.

Más aún, algunos receptores responden a “ligadores” como las hormonas producidas a distancia, o a las sustancias generadas por la célula vecina, mecanismo que para diferenciarle del “endócrino” de la sangre, se ha denominado “paracrino”,

y que como se recordará sólo interactúa entre células contiguas o cuando más, sobre las muy cercanas; esto establece una diferencia sustancial entre ambos sistemas a pesar de que les unifica el compartir los mismos receptores. Para hacer más interesantes las cosas, se conoce de la capacidad de ciertas hormonas que se “ligan” a receptores en la propia célula que le originó, y con ello determina su función, tratándose por ende de un mecanismo “autocrino”.

Las hormonas producidas por células especializadas en las glándulas endócrinas se vierten en cantidades suficientes al torrente sanguíneo, para llegar con suficiente fuerza o capacidad fisiológica, hasta los más recónditos sitios corporales. Deben abandonar el espacio intra vascular para difundirse hacia el espacio extracelular en concentraciones tales, que le permitan “sobrevivir” a las actividades metabólicas de tejidos como el hepático, de tal manera que aunque se disminuyan sean suficientes para cumplir con sus funciones, las cuales por otro lado deberán cesar casi de inmediato, al detenerse la producción o se agoten las reservas de la glándula de origen.

La mayoría de los receptores celulares empleados por las hormonas son variados, encontrándose entre ellos los acoplados a la proteína G, además de los tirosin-quinasa, serina/treonina quinasa, canales iónicos, y citoquinas nucleares; varios de ellos por cierto y curiosamente, también son receptores de factores paracrinos, de los que hay muchísimos más que hormonas, y por ende los más nunca se someten a la influencia de estas.

Quizá, para complicar un poco más las cosas, ahora sabemos también de la existencia de receptores que al parecer o no tienen un “ligador” específico, o de los que no se sabe su función, por lo que han sido denominados “*receptores huérfanos*”. Su estudio ha permitido entender un poco más de la señalización y por ende empezar a modificar el concepto de hormona. Baste citar el ejemplo del colesterol, el que transformado por las células en derivados oxigenados, al “ligarse” a un receptor huérfano en el hígado denominado receptor hepático X, aumenta la secreción de sales biliares, empleando una típica estrategia hormonal, en un proceso muy íntimo de su propio metabolismo.

Esta identificación de receptores, ha facilitado la explicación de varios procesos fisiológicos y patológicos, lo que a su vez ha repercutido en la industria farmacológica, ya que muchos medicamentos actualmente están diseñados precisamente para actuar sobre ellos, como es el caso en la práctica de la anestesiología, dentro de los que la mayoría se acoplan a la proteína G.

Las hormonas se pueden producir por células específicas en las glándulas endócrinas, o en células que tienen otras actividades.

Ejemplo de la producción por células específicas, es la síntesis de la mayoría de las hormonas proteicas como prolactina, hormona paratiroidea, insulina, glucagon, u hormona de crecimiento. La producción puede darse todo el tiempo, ya sea por descarga intermitente a manera de pulsos o continua; en ocasiones es a intervalos de hasta un día y en algunos cuantos de varias semanas o meses. Algunas de estas células almacenan poco y sus reservas se agotan rápido, otras acumulan gránulos que llegan a ser suficientes para cumplir sus responsabilidades hasta por varios

días, o como en el caso de la tiroides, que sigue secretando después de suspendida su síntesis por falta de yodo, por varios meses.

Ejemplo de la producción hormonal, por células que no son únicamente endócrinas, es la *leptina* producida por los adipositos y que está involucrada en varios sistemas biológicos, como es la regulación del peso corporal, además de la modulación de la hematopoyesis, angiogénesis y algunas respuestas inmunes.

Algunas hormonas son solubles en agua, otras francamente no lo son. Las primeras se transporta sin problema en el plasma, las segundas requieren de algún medio para su acarreo, lo que se resuelve uniéndose a la albúmina o a alguna globulina transportadora; sin embargo esto, si bien les protege e impide que sean inactivadas rápidamente, limita su acción ya que los receptores sólo aceptan la forma libre, de tal manera que esa separación debe hacerse en la vecindad de las células blanco. Igualmente, los niveles sanguíneos de la fracción libre, es la única que es tomada en cuenta para regular la secreción por las células que las producen, estableciéndose con ello la llamada “retroalimentación inhibitoria”.

En fin, como se ha visto, la concepción de una “orquesta” no fue del todo equivocada, diríamos más bien que en realidad la idea se quedó corta, ya que se trata de un maravilloso mecanismo diseñado para mantener armónicamente la estabilidad corporal, es decir la homeostasis (Gr. *homeios* = como, parecido).

La cadencia del mecanismo, se puede perder por exceso de producción como en el hiperpituitarismo o el hipertiroidismo, etc., o por falla de ella, lo que resulta entre otros en hipogonadismo o hipotiroidismo; también los tejidos pueden ser refractarios a la acción hormonal, lo que impide una respuesta adecuada. Además al igual que otras células, las endócrinas pueden degenerar en neoplasias benignas o malignas y producir efectos de masa como la hemianopsia bitemporal de los adenomas hipofisarios; también pueden llegar a ser “funcionales” y producir independientemente y en grandes cantidades, sin restricción alguna, sustancias hormonales idénticas o parecidas a ellas.

En algunas ocasiones el problema no es de cantidad, sino del proceso de comunicación, en el cual la función de los receptores puede estar alterada genéticamente, o dañada por un proceso autoinmune.

Habiendo quedado resumido el hecho de que el estudio de la información intercelular con propósitos homeostáticos, es muy compleja, en este capítulo se incluirá únicamente la fisiopatología relacionada con el llamado sistema de las glándulas endócrinas o de secreción interna.

Hipotálamo.

¿Por qué mencionar al hipotálamo (Gr. *hypos* + *thalamos* cámara interna), que es una estructura francamente nerviosa, en relación al sistema endócrino? Sin entrar en detalles, basta simplemente con tener en mente que ni uno ni otro pueden funcionar adecuadamente sin su amplia colaboración, muchas de las hormonas se producen por estímulo nervioso y demasiadas acciones del sistema nervioso central (SNC) dependen de ellas.

El SNC, se interrelaciona con el endócrino a través de sus funciones neuroendócrinas intrínsecas, las que básicamente son la liberación de las neuronas productoras a través de sus axones, de vasopresina y oxitócina, sustancias que a través del tallo hipotálamo-pituitaria llegan al lóbulo posterior. Igualmente importante es la secreción de parte de las neuronas *hipofisiotrópicas* las que también por medio de sus axones, liberan en la eminencia media, justo en donde se encuentran los capilares distales del sistema de irrigación de la adenohipófisis, a las **hormonas liberadoras de tirotropina (HLT), gonadotropina (HLG), corticotropina (HLC), hormona liberadora del factor de crecimiento (HLHC)**, así como factores de liberación e inhibición (dopamina) de la prolactina, y péptidos opioides endógenos. Con ello se integra el eje llamado *hipotálamo-hipófisis-glándulas endócrinas*.

Es evidente que las neuronas de otras partes del SNC, interactúan con las del hipotálamo y participan en el proceso, sin embargo aún existen algunas lagunas (quizá mares), que impiden una explicación definitiva de estos intrincados mecanismos. Varias de estas hormonas hipofisiotrópicas se pueden identificar en otras áreas del organismo, en donde parecen funcionar como neurotransmisores.

El hipotálamo tiene un mecanismo generador de pulsos o descargas de estos productos hipofisiotrópicos, que sigue un *ritmo*, el cual puede ser con variantes que se dan en menos 24 horas en lo que se denomina ritmo *ultradiano*, en ciclos de 24 horas, conocidos como *circadianos* e incluso de más de un día y a veces en meses o estaciones, a los que les califica como *infradianos*. Debe señalarse desde luego, que estos términos incluyen las oscilaciones entre hechos fisiológicos y /o de comportamiento.

Un ejemplo de ritmo ultradiano es el que sigue la acción periférica de la insulina mediada por el cortisol, el que también se ve involucrado en un ritmo circadiano, en el que evidentemente la luz y la oscuridad, juegan un papel importante a partir de impulsos generados en la retina, en una interrelación sueño-vigilia y luz-oscuridad. El mal llamado ciclo menstrual, es un magnífico ejemplo de ritmo infradiano. Estos ritmos no son un mero capricho de la naturaleza, lo que el clínico debe tener en cuenta, para que en un tratamiento efectivo, no se sustituya a un compuesto hormonal simplemente por su análogo terapéutico, sino que se debe considerarse también sus ritmos y la naturaleza de sus pulsos.

Las lesiones del hipotálamo, pueden ser localizadas o parte de un problema del SNC, incluyendo los relacionados con la circulación del LCR. Así mismo pueden obedecer a problemas genéticos, inmunes, tumorales (craneofaringioma, gliomas, disgerminomas, hamartomas, metástasis, etc. También se llega a dar en enfermedades infiltrantes del SNC, como leucemia, exposición a radiaciones ionizantes y a ciertos medicamentos, trauma, infecciones y enfermedades sistémicas crónicas como tuberculosis y sarcoidosis entre muchos más. También son frecuentes en casos de problemas vasculares como infartos, hemorragias subaracnoideas, aneurismas, etc.

Estas lesiones, pueden cursar con diabetes insípida y/o hipopituitarismo, generados por falta de producción de todas o de algunas de las hormonas sintetizadas

en la adenohipófisis, a excepción de la prolactina, la cual tiende a estar elevada porque deja de inhibirse su producción por la falta de la dopamina.

Mención especial, son las lesiones tumorales cuyas células se originan de células germinales primitivas como los disgerminomas, los cuales son capaces de producir hipopituitarismo y alteraciones visuales e incluso diabetes insípida por compresión, y al mismo tiempo, secretar gonadotropina coriónica en cuyo caso la determinación de la misma en LCR permite el diagnóstico. Los coristomas (Gr. *chōristos* = separado) son masas de tejido normal histológicamente, que se encuentran distantes de sus sitios habituales en el organismo, por lo que también se llama “nido aberrante” o heterotropía, y en esta localización anómala, algunos pueden producir hormona liberadora de gonadotropina.

Particular consideración debe hacerse a la posibilidad de que un aneurisma sea el que produce el efecto de masa, ya que es evidente que su manejo es diferente al de las lesiones sólidas; es fácil entender porque el clínico tiene un verdadero problema de decisión terapéutica cuando ambos coexisten.

Los tumores que más producen daño del hipotálamo, son los adenomas pituitarios que se dirigen hacia arriba de la silla turca por medio de su extensión supradiafragmática, pudiéndose afectar el tallo o el encéfalo, además desde luego del daño directo de la lesión intrínseca a la propia hipófisis, en cuyo caso existe **hipoprolactinemia**, a diferencia de los que nos ocupan que como ya se ha insistido, ocasionan hiperprolactinemia por falta de secreción de factor de inhibición de la prolactina.

Desde hace poco más de medio siglo, se conocen los *defectos congénitos del sistema hipotálamo-hipófisis*, sin embargo hasta hace poco tiempo, se han podido empezar a comprender con más detalle. Ya se pueden clasificar mejor, y no simplemente a considerarles como resultado de traumatismo al nacer, sin embargo aún se llegan a ignorar y en consecuencia a retardarse el diagnóstico. Indudablemente, la introducción de muestreos poblacionales como perfil tiroideo neonatal, ha permitido identificar los casos de hipotiroidismo congénito, lo que obliga a un estudio adecuado en pacientes con el problema, para diferenciarle de aquellos que obedecen a dificultades con la hormona estimuladora del tiroides.

Hormona liberadora de factor de crecimiento (HLHC).

Se trata de una neurohormona que específicamente estimula la proliferación de células somatotropas, que a su vez liberan hormona del crecimiento (HC).

Actualmente, a partir de la descripción de los enanos de Sindh, como se llama una remota provincia en Pakistán, se ha reconocido no la falta de producción de la HLHC sino la ausencia congénita de sus **receptores hipofisarios**, lo que ocasiona la ausencia exclusiva de HC y da lugar a enanismo en individuos los que no alcanzan más de 130 cms. de altura, pero con proporciones corporales y fertilidad normal, sin dimorfismo, microfalo o antecedentes de hipoglucemias.

Este hallazgo, demuestra la indispensable presencia de la HLHC para que la hipófisis secrete HC, y a su vez manifiesta la poca importancia biológica que tiene su presencia en otros sitios extrapituitarios. Actualmente se piensa que esta es también una causa de la llamada “estatura baja idiopática”. Ocasionalmente,

niños en desarrollo sometidos a gran presión psicológica, padecen de un “enanismo psicosocial” probablemente por alteraciones en el balance de neurotransmisores para producir suficiente HLHC.

El paso de los años, hace que los individuos tengan cambios en el control de los neurotransmisores lo que lleva a la hipoactividad de la HLHC. La senectud se asocia a cambios corporales y funcionales que conllevan disminución de las masas óseas y musculares con aumento de la grasa, alteraciones similares a las que presentan los pacientes jóvenes con deficiencia de HC.

Algunas sustancias neuroactivas como el propanolol, hacen que la secreción pituitaria de HC, se haga más intensa.

Hormona liberadora de gonadotropina (HLG).

También se le llama liberadora de hormona luteinizante (HLHL) y actúa sobre la hipófisis anterior para que esta produzca HL y HFE. Es sin duda la pieza más importante en el llamado hipogonadismo secundario, ya que la liberación pulsátil por las neuronas hipotalámicas, inicia la cascada de acontecimientos neuroendócrinos que llevan a la diferenciación sexual, reproducción, desarrollo físico y su intervención indispensable para que aparezca la pubertad.

Hipogonadismo hipotalámico.

Algunas causas congénitas obedecen por ejemplo, a ausencia de la expresión de genes activos en el cromosoma 15q1 1.2-q13 en el síndrome de Prader (1919-¿?)-Willi (1900-1971), lo que ocasiona en el embrión el desarrollo anormal del hipotálamo.

Otras, se deben a daños neurológicos por toxinas ambientales, radiación, enfermedades crónicas, tumores, trauma e infecciones, al igual que con otros problemas de secreción insuficiente de hormonas hipotalámicas.

La amenorrea hipotalámica es una de las formas más frecuentes de anovulación, ocasionada por una muy lenta o ausente descarga de pulsos de HLG lo que a su vez repercute en la producción de HL. Existe cierto hiperestrogenismo en estas pacientes, las que cursan con niveles bajos o normales de gonadotropina sérica. Entre sus causas se encuentran el ejercicio intenso, anorexia nerviosa, y un choque emocional el que ocasiona amenorrea psicogénica.

La amenorrea pos “píldora” (anticonceptivos orales), podría obedecer a deficiencia hipotalámica en ausencia de otra causa que le explique.

Otros factores que se han considerado como responsables de esta alteración son la ingesta de alcohol, tabaquismo, drogadicción y las demás causas ya comentadas en relación a daño neural. Parecen existir ciertas mutaciones en los receptores pituitarios de la HLG. En ocasiones, particularmente en problemas funcionales, es imposible establecer la causa.

El manejo se hace en términos generales, eliminando la causa si es posible y con administración de pulsos de HLG. Lo que dará resultado siempre y cuando funcione bien la hipófisis, sin embargo, ocasionalmente se llega a encontrar casos con resistencia a estos análogos hormonales, por lo que se debe recurrir a gonadotropina exógena.

Pubertad precoz.

“Cada hombre es una historia distinta de todas las demás”

Carrel A.

La pubertad (L. *pubertas*), se ha definido como el momento en el que el ser humano empieza a presentar los cambios sexuales secundarios y adquiere la capacidad de reproducirse.

Inicialmente, se consideró que esto se relacionaba únicamente con la edad, considerando como que la edad promedio “normal” de la menstruación sería de 12.6 años para niñas blancas y 12.0 años para las negras. Después aduciendo cambios en el desarrollo (¿?) se bajo a partir de 1997, a las edades aceptadas actualmente de ocho años para las niñas y 9 años para los varones. En estos grupos de edad, ya se considera normal la andrenarquia, (aparición de vello pubiano en mujeres, crecimiento peniano en varones) y la telarca (desarrollo de las mamas en mujeres).

El asunto es confuso, y la pregunta de si ¿son los cambios puberales normales en niñas menores de ocho años? sigue en al aire; actualmente algunos grupos consideran una edad aceptable de siete años para niñas blancas y de seis años para niñas negras

El problema práctico, es diferenciar cuando es anormal y cuando se trata simplemente de una pubertad precoz “constitucional”, que se presenta en menores con antecedentes familiares de la aparición temprana de estos cambios estructurales, a través de generaciones y en varios parientes consanguíneos, situación que al parecer puede estar mediado por un patrón autosómico dominante. En términos generales, de no existir el antecedente es muy conveniente considerar la posibilidad de algo inusual, y considerar el diagnóstico de precocidad sospechosa, pero aunados a la evaluación de su crecimiento y edad ósea.

La *pseudo* pubertad precoz, resulta de exceso de hormonas producidas o en las gónadas o en las suprarrenales. La *central o verdadera* que se encuentra en 1 de 5000 niños es dependiente de HLG. Hasta el 90% puede ser ocasionada por lesión intracraneal oculta, (hamartoma hipotalámico o astrocitoma), y es común en lesiones de la hipófisis, pudiendo ser secuela de trauma CEF, hidrocefalia, y atrofia cerebral. No es excepcional su aparición en niños mal nutridos por abandono, cuando inician su alimentación adecuada. En algunas ocasiones no se identifica algo específico y se le denomina *idiopática*. Afecta más a mujeres que hombres, pero en ellos es más grave y frecuentemente se acompaña de lesiones tumorales, las cuales también se llegan a encontrar en niñas, pero con menor frecuencia. Cuando se presenta en pacientes portadores de manchas café con leche, y displasia fibrosa ósea, se debe pensar en el síndrome de McCune-Albright ocasionado por mutaciones en el gene *GNAS1* involucrado en la cascada de señalización del adenosin monofosfato cíclico.

La adecuada evaluación endócrinológica, así como el empleo de técnicas de imagenología intracraneal, permiten el diagnóstico, además de identificar otras patologías aunque el problema en estudio no se compruebe. El manejo tiene como

objetivo, de ser el caso, detener el crecimiento de la tumoración intracraneal, disminuir la expresión precoz de los caracteres sexuales secundarios, lograr una estatura adecuada, cuidar el aspecto psicológico, proteger contra abuso sexual, prevenir embarazos y conservar la fertilidad.

Los fármacos empleados tanto para la de origen idiopático como el neurológico, han sido el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de ciproterona y los agonista súper activos de HLG (HLHL). Las dos primeras detienen o revierten las características sexuales secundarias prematuras, pero tienen algunos efectos secundarios. Esto hace que de elección sean los agonistas de la HLG, que bloquean el efecto endógeno de la HLG y detiene la producción únicamente de hormona gonadotropa por la pituitaria.

Prolactina.

Hiperprolactinemia.

Como la mayoría de las hormonas pituitarias, la producción de prolactina está regulada por el hipotálamo, cuya función es *inhibitoria* y mediada por medio del *factor de inhibición de la prolactina*, el que como ya se mencionó es el neurotransmisor dopamina. La señal estimuladora está dada por la HLT, y el balance entre ambas señales es lo que determina la cantidad de prolactina liberada por la adenohipófisis.

Por ello, las lesiones intrínsecas del hipotálamo como las ya descritas, pueden disminuir la cantidad de dopamina lo que libera la secreción de prolactina. Otro mecanismo, es el llamado “efecto tallo” que se debe simplemente a la compresión extrínseca por un adenoma, del tallo de la hipófisis o la lesión directa al mismo, lo que impide que pase la dopamina. Una causa farmacológica es el empleo de bloqueadores de receptores de dopamina, así como de sustancias que disminuyen su concentración o inhiben su liberación.

En el hipotiroidismo, se genera un incremento en la liberación de HLT, la que estimula la producción de prolactina pituitaria.

La estimulación neurógena, puede reprimir la secreción hipotalámica de dopamina, generando galactorrea por hiperprolactinemia. Ejemplo de ello, es la estimulación intensa, oral o manual del pezón, durante la actividad sexual y se le ha encontrado en vírgenes, mujeres posmenopáusicas e incluso varones. También, se llega a relacionar con lesiones de la pared del tórax como son quemaduras, toracotomías o herpes zoster, casos en los que se piensa que el estímulo pasa por los nervios intercostales hacia la columna posterior de la medula, y de ahí al mesencéfalo para llegar al hipotálamo en donde se reduce la producción del factor inhibitorio de prolactina. El mismo mecanismo se ha explicado para la galactorrea que se presenta en algunos cuadros de compresión medular. La mastitis no puerperal llega a producir hiperprolactinemia transitoria. En ocasiones al agotar los recursos diagnósticos disponibles, no queda otra alternativa que clasificarla como idiopática.

El exceso de prolactina puede producir amenorrea, galactorrea, impotencia, infertilidad y pérdida de la libido.

El manejo médico de las causas orgánicas relacionadas con el hipotálamo, es a base de agonistas de la dopamina como la bromocriptina. En tumores que comprimen el tallo, la cirugía es útil.

Hormona liberadora de tirotropina (HLT).

Existe evidencia de que la alteración hipotalámica que conlleva el cese de producción de HLT, ocasiona hipotiroidismo lo que también sucede en otros casos sin daño neural evidente, como es el ayuno prolongado. Se trata de un hipotiroidismo con glándula tiroides normal, y además de lesiones demostrables del hipotálamo, puede estar asociada a problemas con factores de transcripción, generalmente heredados como una variante autosómica recesiva. También se le conoce como hipotiroidismo terciario o central y se estima que puede llegar a afectar de 1 de 110,000 a 1 en 29,000 nacidos vivos, en cuyo caso se denomina *hipotiroidismo congénito de origen central*. En algunas ocasiones, el hipotálamo está bien anatómicamente, pero son los receptores en las células tirotropas los dañados por lo que falla la estimulación hipofisiaria correcta de la glándula, sin embargo habría que preguntarse si ¿es la síntesis de la HLT la equivocada en relación a su afinidad con los receptores?, es decir ¿se trata de una HLT inadecuada?

Hormona liberadora de corticotropina (HLC).

La HLC es uno de los principales integradores de las respuestas al stress endócrinas, autonómicas e inmunes, y desde luego es la reguladora hipotalámica de la secreción de HACT, la que sin duda juega un papel muy importante en las actividades antiinflamatorias centrales. La integridad de este eje hipotálamo-pituitaria-corteza adrenal, es muy importante para el estado alerta-sueño, que está íntimamente relacionado con el ritmo circadiano de la producción del cortisol.

Al llegar a la adenohipófisis, estimula a las células corticotropas ligándose a los receptores específicos HLCR1, los que curiosamente también se encuentran fuera del encéfalo, en los pulmones, sangre, leucocitos, nódulos linfáticos y timo. En los tejidos estimula la desgranulación de los mastocitos, proliferación de linfocitos T, producción de anticuerpos y demás respuestas antiinflamatorias.

Se ha descrito insuficiencia suprarrenal en pacientes con lesiones tumorales del hipotálamo, así como entre los que han recibido radiaciones intracraneales por diversas causas, y sujetos con trauma del CEF. Sin embargo la insuficiencia central por insuficiencia “pura” de HLC, hipotalámica es rara.

Cuando en estos casos se administra HLC, se produce una respuesta de HACT muy enérgica y prolongada. Se maneja con glucocorticoides.

Vasopresina.

Se sintetiza en las neuronas parvas y magnas celulares, dentro de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo cuyos axones la llevan a la neurohipófisis. Una vez que llega a la circulación, contribuye a la homeostasis mediante la activación de los receptores renales V2, e induce vasoconstricción

vascular a través de los receptores V1. Las lesiones de estos núcleos o en las fibras neurales antes de llegar a la hipófisis posterior, ocasionan un síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (hormona antidiurética).

Respuesta neuroendócrina en la enfermedad grave.

El efecto de los traumatismos, enfermedades, infecciones y cirugía, demandan del organismo respuestas enérgicas para sobrevivir, las cuales de inicio buscan conservar energía para los órganos vitales, modular el sistema inmune y retardar el anabolismo. En algunas ocasiones el padecimiento es crónico y esto exige también de cambios neuroendócrinos aparentemente semejantes, pero con la gran diferencia de que la respuesta debe ser mucho más prolongada en un ambiente con marcado catabolismo, acompañado con frecuencia por hiperglicemia y resistencia a la insulina. Basados en esto, es indispensable que se tenga en mente que son dos momentos diferentes y que por ello no es correcto, extrapolar las alteraciones de la fase aguda para explicar lo que sucede en la crónica.

Eje hipotálamo-células somatotropas.

La secreción normal de HC es estimulada por HLHC hipotalámica e inhibida por la somatostatina. En condiciones normales, se secreta por medio de pulsos particularmente diurnos, y con la interacción con otros péptidos, ocasiona lipólisis, estimula el depósito de amino ácidos musculares, favorece el crecimiento así como el anabolismo proteico y tiene un efecto antiinsulina.

Después del inicio de un problema agudo, sus niveles séricos se elevan por medio de pulsos más frecuentes y más enérgicos, lo que seguramente sucede porque se altera la retroalimentación negativa inhibitoria, sin embargo contra lo lógico, sus efectos periféricos se bloquean, generándose un estado de resistencia quizá ocasionado por citoquinas.

La razón fisiológica de esta respuesta se explica porque ese bloqueo periférico, ocasiona aumento de la lipólisis, sus efectos antiinsulina resultan en elevación de los niveles séricos de glucosa, y hay incremento de ácidos grasos y aminoácidos. Esto integra un mecanismo de sobre vivencia, deteniéndose el anabolismo y generando sustancias catabólicas.

En la fase crónica, los niveles de la HC son mucho más bajos que en la fase aguda, y tienden hacia la normalidad. La resistencia periférica a su acción se tiende a corregir, sin embargo el efecto neto es de *deficiencia negativa*, lo que contribuye al marasmo de esta etapa que es típico en las unidades de cuidados intensivos, en el cual las proteínas se siguen degradando. La administración de HC en esta etapa, que pareciera lógica, ha resultado en incremento de la mortalidad, seguramente porque no se trata de una intervención fisiológica, porque entre otras cosas no hay descarga por pulsos y el hiposomato tropismo, no sólo es un efecto de falta de una hormona, sino de cómo se secreta y aparece el estímulo liberador. Esto resalta la importancia del hipotálamo, ya que no se trata de un mero asunto de niveles séricos, sino de una acción regulada e intermitente del hipotálamo y su HLHC.

Eje hipotálamo-células tirotropas-tejidos periféricos.

El hipotálamo secreta la HLT la que a su vez estimula a las células tirotropas para que produzcan hormona estimulante del tiroides (HET) con una marcada predisposición nocturna. Esta a su vez controla la secreción de tiroxina (T4), que sólo se produce en la glándula y es convertida periféricamente por medio de de-yodinasas en T3, aunque hasta el 20% de esta también se llega a producir en el tiroides. T3 y T4 son reguladoras de la actividad metabólica celular, e indispensables para mantener un ritmo cardíaco normal así como las funciones pulmonares y nerviosas. Las dos juegan un papel determinante en el gasto energético, y son además esenciales para el crecimiento normal y el desarrollo. La liberación de HLT y de HET se regula por un mecanismo de retroalimentación negativa por T4 y T3.

Casi de inmediato, entre los 30 y 120 minutos posteriores a la agresión, los niveles de T3 se abaten, seguramente porque cesa su conversión a partir de T4, esto se prolonga por algún tiempo y su caída se correlaciona con la evolución, de manera que a menor T3 en el plasma mayor mortalidad. La HET y T4 se elevan transitoriamente, regresando con cierta rapidez a valores normales aunque T3 sigue deprimida, lo que ocasiona el llamado “*síndrome de T3 baja*”.

La HET permanece normal o incluso baja, lo que llama la atención porque la disminución de T3/T4 debería, por retroalimentación negativa, ocasionar estimulación de su producción. Esto se explica, quizá sin mucha certeza, por un reajuste a los niveles de disparo para su secreción, o porque se genera un mecanismo homeostático que tiene el propósito de disminuir la acción de T3, y con ello conservar energía como también sucede en el ayuno prolongado. En la fase crónica, T3 permanece baja, y HET aunque normal, pierde su producción fisiológica pulsátil. Si recordamos que T3 contribuye a la síntesis proteica, al empleo de grasas y otros sustratos energéticos, y que además apoya a la HC para que esta realice sus funciones, entonces esta baja contribuye al marasmo de estos casos. La administración de sustitutos hormonales no ha dado resultado, sin embargo el empleo de HLT en estas circunstancias, parece que reactiva este eje y podría ser una buena alternativa de tratamiento.

Eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

El cortisol es el principal glucocorticoide que se secreta en la corteza suprarrenal. En la circulación, el 90% se encuentra unido a una globulina y algo a albúmina, pero solo el libre tiene acción biológica. Esto es importante tenerlo en mente, porque las cifras de globulina transportadora se reducen sustancialmente en el trauma, por la acción de la elastasa, lo que aumenta el nivel de cortisol libre aunque el total no se incremente tanto.

En casos de estrés el hipotálamo secreta HLC, lo que a su vez desencadena la descarga de HACT. Normalmente, esto sucede con un patrón diurno, existiendo niveles bajos a las 2 a.m. y un pico de cortisol circulante a las 8 de la mañana. Se considera que este corticoide, en condiciones normales entre otras cosas mantiene el tono y la permeabilidad vascular, contribuye a la distribución del agua corporal y acentúa la vaso constricción de las catecolaminas.

En casos de trauma, anestesia, cirugía, etc., se genera un estado de hipercortisolemia por aumento de la HLC y HACT ya sea directamente, o por resistencia a la inhibición negativa del mecanismo de retroalimentación del propio cortisol. Este exceso del corticoide, tiende a la producción de energía requerida para responder a la agresión, ya sea “peleando” o “huyendo” y desde luego, se pierde la variación diurna.

Los sustratos energéticos llegan selectivamente a los órganos vitales del cuerpo, y quizás limita la propia respuesta inflamatoria para que esta no se de en exceso. Al mismo tiempo, se producen catecolaminas las cuales juegan muchos papeles en la respuesta al estrés, y entre otros producen taquicardia, aumentan la contractilidad cardíaca, y generan vasoconstricción de ciertos lechos vasculares como el intestino, la piel y el músculo estriado, lo que redistribuye el flujo sanguíneo hacia órganos más importantes en condiciones de hipovolemia, sepsis o falla cardíaca. Como ya se mencionó, este efecto vasoconstrictor se refuerza por el cortisol, el cual también probablemente se requiera para la propia secreción de la epinefrina y la norepinefrina. Así mismo en la fase aguda, se estimula al sistema renina-angiotensina y se produce aldosterona, lo que conlleva retención de líquido, vasoconstricción y mejoría hemodinámica. Esta respuesta de exceso al cortisol, como se puede deducir de los cambios generados, es vital para sobre llevar la etapa inicial, pero tanto los niveles altos como los muy bajos, cursan con incremento de la mortalidad, ya que los altos hablan de una agresión muy grave, y los bajos de la inhabilidad para anteponer una respuesta adecuada existiendo una respuesta adrenal relativamente insuficiente.

En los casos de enfermedad crónica, lo niveles de cortisol permanecen elevados, la producción no vuelve a su ritmo, y a medida que avanza el problema, bajan los niveles de HACT a pesar del cortisol alto, siempre y cuando funcione el eje hipotálamo-hipófisis. Teóricamente, este hipercortisolismo, puede aumentar la inmunosupresión lo que está fuera de balance con los mecanismos inmunoestimuladores, que tratan de combatir el cuadro séptico. Da la impresión de que esto no es benéfico desde luego, y quizá sea señal de peligro más que un cambio fisiológico, porque la insuficiencia suprarrenal relativa que en esta fase también está aumentada, definitivamente predispone a un resultado negativo.

Eje hipotálamo-pituitario-gonadal y lactotrópico.

El hipotálamo produce a la HLG liberándola en pulsos, y hace que las células gonadotropas de la pituitaria liberen HL y HFE. En el hombre HL estimula la producción de andrógenos por las células de Leydig (1821-1907) testiculares, y la acción combinada de la HFE y testosterona sostiene la espermatogénesis. La testosterona, tiene también un potencial anabólico muy bien definido e incrementa la síntesis muscular. En las mujeres, la HL estimula a los ovarios para que estos generen andrógenos y la HFE desencadena la aromatización de los andrógenos y estrógenos. Los esteroides sexuales, ejercen retroalimentación negativa sobre la HLG y la secreción de gonadotropinas. Es bien conocida la liberación de la prolactina producida por el lóbulo anterior de la hipófisis a manera de pulsos diurnos, y se incrementa durante el estrés. Seguramente tiene propiedades inmunoestimuladoras,

ya que se identifican muchos receptores para ella en los linfocitos T y B, además los T dependen de la misma prolactina para mantener su suficiencia inmunológica linfoquina-dependiente, con la que activan a los macrófagos.

En las etapas iniciales de la agresión, los niveles de testosterona bajan a pesar de los HL está elevada, lo que sugiere una supresión inmediata de las células de Leydig, y la eliminación corporal de los andrógenos anabólicos, que puede ser explicada por la necesidad de reducir el consumo energético, y la conservación de sustratos para otras funciones más vitales. Igualmente se incrementan los niveles de prolactina, así como de ciertos péptidos vaso activos de origen intestinal, oxitócina y algunos mecanismos dopaminérgicos, en los que las citoquinas o algún factor aun no identificado, juegan un papel importante. Así mismo es posible que desde el inicio, los niveles altos de prolactina contribuyan a la activación del sistema inmune, aunque esto no ha sido probado.

El eje hipotálamo-pituitario-gonadal, muestra cambios más dramáticos en los varones que en las mujeres, particularmente cuando se prolonga el cuadro. Los niveles de testosterona bajan considerablemente, tanto que en ocasiones no se pueden detectar ya que llega a suprimirse, quizá por una respuesta compensatoria inadecuada, la presencia de HL y su liberación pulsátil, como es de esperarse ante esas cifras de testosterona. Los niveles de estradiol también bajan, pero su bio disponibilidad persiste porque la globulina transportadora de hormonas sexuales se incrementa. La administración de HLG solo corrige estas anomalías parcialmente y aún así muy transitoriamente; es muy posible que estos cambios repercutan en el estado catabólico de los varones con enfermedad crítica y prolongada.

A medida que se retarda el inicio de la recuperación, la secreción de prolactina se reduce, llegando a niveles mucho más bajos que en la etapa aguda, lo que podría resultar en inmunosupresión. Cuando en las unidades de terapia intensiva, se emplea a la dopamina exógena como agente inotrópico, se prolonga la ausencia de producción de prolactina, lo que agrava concomitantemente la disfunción de los linfocitos T y la ya muy alterada quimiotaxis neutrofílica.

Consideraciones terapéuticas hormonales.

Es extraordinariamente importante que se diferencie, entre lo que son respuestas benéficas y lo que son situaciones dañinas de la respuesta neuroendócrina a la agresión. En la fase aguda, estas como se ha señalado, se orientan a disminuir el consumo de energía y de sustratos, para que estos lleguen a tejidos vitales, con el objeto de protegerles contra el anabolismo costoso; además modulan las respuestas inmunes para mejorar la posibilidad de sobrevivir. Hay que entender que esta reacción hipercatabólica es beneficiosa, y que no es conveniente manipular la respuesta endócrina en este momento. Cosa diferente es la fase crónica, en la cual el hipercatabolismo lleva a la pérdida de grandes cantidades de masa muscular, infiltración grasa de órganos vitales con alteración de sus funciones, debilidad extrema e imposibilidad de recuperación. En esta etapa, quizá, además del apoyo nutricional, el manejo con algunas hormonas podría resultar lógico.

Se ha intentado, aunque sin gran éxito, el empleo de derivados de las hormonas de la adenohipófisis. En vista de que existe una marcada hipoactividad del eje

hipotálamo-hipófisis, su reactivación con factores estimulantes de diferentes células tropas, resulta una propuesta lógica, quizá más efectiva y sobre todo más benéfica que el uso de hormonas periféricas.

Empieza a existir alguna evidencia de que, mediante infusiones de las hormonas producidas por las neuronas hipofisiotrópicas, se obtienen mejores resultados. Por ejemplo, la administración de HLG y HLT, reactiva sus ejes hipotalámicos específicos, con elevación de sus hormonas periféricas y la puesta en marcha de sus mecanismos de retroalimentación, evita los efectos secundarios de la sobreproducción. Falta aún un largo camino por recorrer, entre otros, el poder llegar a la administración de acuerdo a los ritmos de su secreción. Finalmente ¡no es un capricho fisiológico, que circulen más esteroides a las ocho de la mañana que a las 2 AM!

Por otro lado, actualmente tiene a quedar claro que la “diabetes del stress” o la “hiperglicemia de la agresión” probablemente no es del todo positiva y ya existe evidencia sólida de que su manejo con insulina, incrementa la sobrevida, sobre todo de pacientes con larga estadía en las unidades de terapia intensiva.

Pituitaria.

Rathke (1793-1860) le describió con gran detalle en 1838, y vale la pena resaltar alguna de sus características anatómicas.

Tiene dos lóbulos, que aunque unidos, son de orígenes embrionarios y actividades fisiológicas muy distintas, sin embargo comparten al tallo hipotalámico el cual pasa hacia la hipófisis a través de un pequeño orificio en el diafragma de la silla, estructura que es muy importante para protegerla ya que impide que le compriman los cambios de presión dentro del encéfalo.

El anterior que es francamente celular, constituye entre el 75% y el 85% de la glándula y es conocido tradicionalmente como adenohipófisis. Se deriva de la bolsa descrita por Rathke y está comunicado con el hipotálamo por el “sistema portal” que como se ha insistido, es de extrema importancia ya que permite además de una profusa irrigación, el arribo de hormonas hipotalámicas estimuladoras de sus células. Este mecanismo de perfusión, altamente especializado, se inicia en el extremo superior del tallo, en una red de capilares que rodean a un conjunto de arteriolas terminales cortas de las arterias hipofisiales superiores llamado *gomitoli*, para llevar sangre a través del mencionado sistema portal hacia la adenohipófisis. Debe insistirse en lo especial de esta irrigación, ya que su flujo sanguíneo total le llega por esta vía, y es fácil comprender lo grave que es su interrupción ya que además de perfundirle es hormono regulador.

La íntima relación del desarrollo embrionario glandular con el de las estructuras orales y de la faringe, explica el porque pueden existir restos tisulares que llegan a producir tumores funcionales ectópicos localizados en la línea media de la nasofaringe, los cuales también pueden ser malignos y dar metástasis intracraneales.

Al microscopio se perciben tres tipos de células, unas cromóforas con citoplasma claro, otras que contienen gránulos algunos basofílicos y otras más eosinofílicos; sin embargo está claro que por lo menos debe contener cinco tipos

de células con capacidad endócrina, que responden permanentemente no sólo a señales hormonales, sino a estímulos intraglandulares paracrinos es decir de célula a célula mediante, citoquinas y factores de crecimiento. De inmediato resalta el hecho que una célula totipotencial precursora, deberá estar influida a nivel local por estímulos específicos que le transformaran en las altamente especializadas requeridas para producir alguna hormona específica. En los últimos años se han identificado no menos de ocho factores de transcripción, todos ellos proteínas nucleares, que actuando en conjunto con algunos otros más, controlan la diferenciación y el desarrollo de cada uno de los linajes celulares. La alteración de los genes que les codifican puede ocasionar estados de deficiencia esporádicos o familiares.

En contraste, el lóbulo posterior, llamado neurohipófisis, es mucho más pequeño. Originado del diencéfalo ventral, está formado por axones distales de las neuronas del hipotálamo que contienen gránulos neurosecretores. Es más fibrosa, y su irrigación proviene de las *arterias* hipotalámicas inferiores derivadas a su vez de las ramas comunicantes posteriores de las carótidas internas. Microscópicamente, se identifican fibras nerviosas desmielinizadas, cuyos cuerpos neuronales se localizan en el hipotálamo. Diseminadas entre estas fibras y la neuroglia se hallan los pituiticos, que últimamente se tienden a considerar como células especializadas de la glia glandular, escribiéndose hasta 4 subtipos diferentes, de acuerdo a sus características de tinción con plata.

La sangre venosa de la hipófisis en su conjunto, drena hacia las anastomosis ínter cavernoso, aunque existe evidencia que el sistema portal del lóbulo anterior, sea quizás una autopista de doble carril, ya que se requiere de un flujo retrógrado hacia el hipotálamo, para asegurar una satisfactoria relación funcional en el eje hipotálamo-hipófisis.

Los *factores liberadores de hormonas hipotalámicas*, llegan a través del multicitado sistema portal y se “ligan” a los receptores específicos de cada grupo celular, lo que resulta en la descarga controlada de las hormonas “tropas” (Gr. *Tropos* = retorno, reacción, cambio). Las células *somatotropas*, generan hormona del crecimiento (HC), las *lactotropas*, producen prolactina (PL), las *corticotropas* elaboran las hormonas adrenocorticotropa (HACT) además de pro-opiomelanocortina (POMC), la estimulante de los melanocitos (HEM), endorfinas y una lipotropina. Las *tirotropas* fabrican hormona estimulante del tiroides (HET), y las *gonadotropas* hacen hormona folículo estimulante (HFE) y luteinizante (HL).

Durante el embarazo, aumenta de volumen, por la hiperplasia generada por estimulación estrogenica y por hipertrofia de las células productoras de PL o lactotropas, las que durante la gestación incrementan gradualmente la producción de PL y preparan a las mamas para la lactación. Llega al máximo crecimiento durante los primeros tres días pos parto, a partir de los cuales se inicia una marcada involución para regresar, seis meses después, al tamaño normal.

Para entender las alteraciones de esta glándula, se requiere algo más que la interpretación adecuada de las definiciones, ya que esta juega una parte muy importante dentro del sistema endócrino, pero además junto con el hipotálamo, su accionar participa en el sostenimiento de la homeostasis corporal. Por otro lado, dada la cantidad de hormonas que almacena o produce, sus alteraciones pueden ser

difíciles de entender, sin embargo si se recurre a clasificar estos problemas entre los que cursan con hiposecreción y los que lo hacen con hipersecreción, las cosas se simplifican relativamente. Por otro lado, la presencia de masas, es una patología en si misma que también será incluida en la discusión.

Estados hiposecretores.

La deficiencia de cada hormona, puede ser aislada o en combinación con otras, pudiendo llegar a la falla total o pan-hipo-pituitarismo.

Las malformaciones congénitas que ocasionan anomalías cerebrales en la línea media son capaces de generar la falla estructural de la glándula, pero rara vez llega a la agenesia. Ya se mencionó anteriormente el papel de los factores de transcripción, entre los cuales el más conocidos son los llamados PROP-1 y Pit-1 que se asocian a deficiencias hormonales pituitarias combinadas (DHPC) debiéndose resaltar también la importancia de los receptores que están comprometidos en el desarrollo hipotálamo-pituitaria.

Apoplejía pituitaria.

El título, describe un síndrome potencialmente mortal, que resulta del infarto o hemorragia glandular. Típicamente es precedida por adenomas, aunque en ocasiones esta emergencia es la que lleva al diagnóstico de la masa tumoral; sin embargo, también se da en glándulas aparentemente normales.

No se conoce con certeza cual es la presión dentro de la silla turca, pero es lógico pensar que sea menos que la intracraneal que es de 7 a 15 mm de Hg. Lo que si se sabe es que cuando se incrementa en presencia de un tumor, se desencadena la apoplejía al alcanzar en promedio los 47 mm de Hg, lo que es más que suficiente para impedir el flujo sanguíneo a través del sistema portal, además de favorecer la hiperprolactinemia por que no llegan los factores inhibidores hipotalámicos.

Inicia con cefalea y síndrome meníngeo, sobre todo si hay extravasación de sangre hacia el espacio subaracnoideo. La gravedad depende de lo extenso de la hemorragia, el edema o la zona de infarto y está en proporción directa al grado de expansión, pero a veces, casi sin aviso, llega al coma o al colapso circulatorio.

Los datos clínicos, se correlacionan con la expansión hacia arriba de la silla, con lo que ocasiona compresión del quiasma óptico y de los nervios ópticos, lo que se manifiesta por déficit en los campos visuales o ceguera completa. La compresión del hipotálamo ocasiona termorregulación anormal, caracterizada por fiebre, respiración alterada, hipertensión y arritmias cardíacas malignas. El compromiso del seno cavernoso llega a dañar a la carótida interna y a los nervios craneales de la vecindad (III, V1, V2, y VI, ocasionando oftalmoplegia, diplopía, ptosis, defectos pupilares y dolor facial. En ocasiones el primer par también se afecta. Cuando la expansión es hacia abajo (seno esfenoidal), puede existir epistaxis o rinorrea de LCR.

El resultado endócrino, hasta en dos terceras partes de los casos, es hipogonadismo, deficiencia de HC y alteraciones en la PL y es fácil de comprender que ninguno es de peligro inminente. Sin embargo entre esas dos terceras partes, también puede presentarse insuficiencia de la secreción de HACT y esta si lo es, y lo es tanto que incluso debe ser manejada como una emergencia, empíricamente

y sin confirmación inicial. 45% de los casos llegan al hipotiroidismo, sin embargo este es de impacto retardado. La diabetes insípida sólo se presenta en 4% de los casos y como es fácil de comprender resulta del compromiso de la neurohipófisis.

Cuando se sospecha, además de exámenes de rutina, se debe efectuar determinación de cortisol basal y pruebas de función tiroidea. Dado el cuadro de meningismo, muchos clínicos efectúan punción lumbar y estudio del LCR, lo que no permite el diagnóstico, ya que lo que realmente lo hace además de cuadro clínico, son los estudios de imagen en los cuales la tomografía computada es de gran utilidad en la fase aguda.

El manejo inicial se hace a base de corticoesteroides (hidrocortisona 100mg. IV cada 6 a 8 horas o dexametasona 4 mg. IV cada 8 horas u otro en dosis equivalentes) y consulta neuroquirúrgica, habrá que estar pendiente del manejo de la posible diabetes insípida.

Si hay pérdida de la conciencia, coma, ceguera y deterioro clínico rápido, existe indicación para descompresión quirúrgica transesfenoidal de emergencia.

Hay situaciones menos graves, sin compromiso visual y con estado mental estable, considerados subagudos y menos peligrosos, que podrían ser manejados conservadoramente, sin embargo si se descomprimen oportunamente, rara vez llegan a requerir tratamiento sustitutivo prolongado.

Síndrome de Sheehan (1900-1988).

Se trata de la necrosis posparto de la pituitaria, y habitualmente es secundaria a hipotensión y choque relacionados con una hemorragia obstétrica. La glándula, en condiciones normales crece durante el embarazo, lo que podría predisponer a daño isquémico ya sea por insuficiencia anatómica relativa, generándose irrigación comprometida, la que al momento de bajar la presión, se vuelve al menor espasmo de los vasos tanto del lóbulo anterior como del tallo, francamente insuficiente. Realmente lo que determina la evolución es la severidad de la hipovolemia, su duración y repercusión isquémica sobre la glándula. Actualmente es cada día más raro encontrarle, ya que han mejorado mucho los recursos para la prevención y el manejo de la hemorragia posparto.

Se debe sospechar, si después de una hemorragia controlada de esta naturaleza, la puerpera persiste con hipotensión y taquicardia a pesar de haberse repuesto adecuadamente el volumen perdido. A esto se suma la falta de lactación e hipoglucemia. Ante la menor sospecha, hay que efectuar determinaciones de HACT, cortisol, PL y tiroxina libre. Las pruebas de estimulación con HACT, deben ser normales porque el problema no es suprarrenal. Los niveles de tiroxina de inicio son normales, pero decaerán después de varias semanas. Los niveles de PL, son muy bajos a pesar de que son de esperarse de 5 a 10 veces más altos que lo normal. También se llega a presentar diabetes insípida aunque esto es más raro, porque la irrigación del lóbulo posterior es más arterial y profusa, sin embargo, siempre hay que considerar su posible daño.

El cuadro en ocasiones no es tan severo, y basta con reposición de volumen con solución salina y dosis de corticoesteroides semejantes a las mencionadas para la apoplejía. En ocasiones se recuperen aparentemente, lo que a veces hace que el

diagnóstico se retrace hasta por años, y sólo se considera cuando las mujeres se quejan de amenorrea, disminución de la libido, atrofia mamaria, pérdida del vello axilar y pubiano, fatiga y datos compatibles con insuficiencia adrenal secundaria, como náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal; todo ello asociado al recuerdo de un último parto tormentoso. Algunas solo tienen una deficiencia parcial, llegando a reglar y ser fértiles. Pueden igualmente referir episodios de polidipsia y poliuria transitorios, con concentración urinaria anormal por déficit de vasopresina. Presentan una palidez característica, y no es de extrañar ya que también se encuentra ausente la hormona estimulante de melanocitos (HEM).

Los estudios de imagen permiten identificar una silla vacía o parcialmente ocupada, lo que no es raro porque la zona isquémica se convierte en un pequeño remanente de tejido fibroso. El manejo con sustitutos específicos es de por vida.

Silla turca vacía.

Se caracteriza por la herniación del espacio subaracnoideo hacia el interior de la silla esfenoidal, lo que ocasiona aplanamiento total o parcial de la glándula, de la que sólo se encuentra un remanente fibroso. Puede ser primaria y secundaria.

Para la primaria se ha propuesto como mecanismo de lesión, la existencia de un diafragma incompleto de la silla asociado a otros factores intracraneales como aumento sostenido o intermitente de la presión, así como a cambios volumétricos de la hipófisis como sucede en el embarazo.

La secundaria puede ser ocasionada por adenomas pituitarios que presentan necrosis espontánea (isquemia o hemorragia), problemas infecciosos, autoinmunes, traumáticos, y por tratamientos con radioterapia, drogas o cirugía.

La primaria es más común en mujeres que en varones (4:1), se detecta con frecuencia en pacientes entre los 30 y los 40 años de edad la mayoría de las mujeres han tenido por lo menos un embarazo y hasta el 73 % tienen sobre peso. No todos cursan con síntomas neurológicos, pero si lo hacen casi el 50%, refiriendo cefaleas de presentación variable, aunque la mayoría manifiestan focalización temporal, persistente y de larga evolución (años). Algunos llegan a presentar datos de hipertensión intracraneal y pocos rinitis de LCR. Otros más refieren aisladamente mareos, síncope, convulsiones, depresión o déficit de pares craneales.

Con alguna frecuencia, el primer contacto médico de estos enfermos es un oftalmólogo, a quien acuden por referir diplopía o pérdida de la agudeza visual, y en menor proporción defectos del nervio oculomotor, neuritis óptica y como hallazgo papiledema moderado.

Coincidiendo con el cuadro neurooftalmológico, se refiere amenorrea en mujeres y disfunción sexual en varones. La evaluación endócrina apunta hacia prolactinemia, encontrándose más elevados en mujeres, los valores de HL y HFE, que en hombres los que llegan a referir disfunción eréctil y presentar ginecomastia. Se piensa que la causa de la elevación de la PL obedece a compresión del tallo pituitario por remodelación de la región hipotálamo-hipófisis.

El déficit endócrino generalmente es selectivo; la mayoría de las veces está relacionado con HC, lo que hace pensar en que son más vulnerables en estos casos las células somatotropas. Le sigue, la insuficiencia de gonadotropinas tanto de

origen hipotalámico como pituitario. Con menor frecuencia hay déficit de HACT y de HET y rara vez es total (2%). Algunos (1%) llegan a cursar con diabetes insípida, lo que sugiere compromiso del tallo o compresión del lóbulo posterior.

Por medio de tomografía computada y resonancia magnética, se puede encontrar la silla vacía o identificar un pequeño remanente pituitario, sin embargo da la impresión que el grado del vaciamiento no corresponde a la severidad o la naturaleza del cuadro clínico, sobre todo por ejemplo, cuando cursa con problemas de hipertensión intracraneal que es la causa de estudio, más que las manifestaciones endócrinas u oftalmológicas, las que dicho sea de paso, se dan por dislocación posterior del nervio y del quiasma ópticos, por su estiramiento o por compresión del propio nervio entre el agujero óptico y la porción anterior de la fosa pituitaria.

A los pacientes con este problema, hay que categorizarlos bien antes de establecer tratamiento, ya que no hay un esquema único. Baste mencionar la diferencia abismal entre una paciente a la que se le encuentra accidentalmente al estudiarle por cefalea una bolsa de aracnoides en la silla turca, con otra de edad y complejión idénticas, que se atiende por un problema cráneo hipertensivo severo asociado a rinorrea. Igualmente el perfil hormonal determinara un tratamiento muy diferente, como diferentes son el pan hipopituitarismo y falta de una sola hormona, incluyendo la HC.

El primer paso indudablemente es la evaluación individual de cada paciente desde el punto de vista endócrino, neurológico y oftalmológico.

Los pacientes con hipertensión craneal requieren un manejo específico, ya sea médico o quirúrgico como derivación de LCR, descompresión del nervio óptico, etc. La hiperprolactinemia siempre mejora con agonistas de la dopamina. En algunas ocasiones se trata de cuadros estables sin alteraciones, que de inicio no requieren tratamiento, pero si seguimiento de por vida para resolver adecuadamente, y a tiempo, los problemas que se vayan presentando.

En los casos secundarios, el hipopituitarismo es más frecuente por la remoción quirúrgica y la radiación de la glándula.

Causas genéticas.

El desarrollo normal de la pituitaria anterior, depende de una precisa expresión temporal y espacial de moléculas señaladoras, en combinación con una cascada de factores de transcripción, entre otros *Hedx1* y *POU1 (Pit1)*. Este último por cierto “solamente” es responsable del desarrollo de las células somatotropas, lactotropas y tiotropas por lo que se asocia a algunas DHPC ocasionadas por mutaciones dentro sus genes codificadores. Las deficiencias generalmente son completas para HC y PL y variables para HET.

En la mayoría, el hipotiroidismo es temprano y grave, requiriendo la administración de T4 desde el inicio, en otros aparece tardíamente, entre los 9 y los 15 años de edad.

Aquellos con compromiso de la HC fallan en su desarrollo desde el inicio cursando con enanismo pituitario. Se les asocia a presentación de nalgas, sufrimiento perinatal y a malformación del tallo pituitario, demostrado por resonancia magnética.

Las lesiones tumorales primarias o secundarias, habitualmente cursan con hiperfunción de la glándula, pero por efecto de masa llegan a ocasionar atrofia del parénquima normal y generar un estado de insuficiencia aún sin presentarse apoplejía.

Otras causas.

Son variadas, como la administración de algunos medicamentos (interferón), a consecuencia de infecciones como la tuberculosis e incluso inmunológicas manifestadas como *hipófisisitis linfocítica*, que incluso son un poco más frecuentes de lo que hasta la fecha se ha considerado, ya que tienden a ser más identificables a partir del advenimiento de tecnología para detectar anticuerpos antipituitaria.

La invasión por metástasis, generalmente de cánceres primarios en pulmón y mama, son frecuentes en pacientes mayores, manifestándose muchas veces por diabetes insípida aunque su curso indolente y la ausencia de datos de imagen específicos, retardan el diagnóstico ya que la atención se centra más alrededor del comportamiento del primario.

En resumen, las causas más frecuentes del hipopituitarismo son infecciones, iatrogénicas, lesiones invasoras e infiltrativas, infartos, e idiopáticas; ¡Ah! faltan las traumáticas, pero si se acuerda de seis “i” ya tendrá en mente a la mayoría. Evidentemente también puede fallar una sola y manifestarse como una carencia aislada.

Estados hipersecretores.

La producción excesiva de las hormonas hipofisarias, se puede dar ya sea porque deje de funcionar el mecanismo de retroalimentación hacia el hipotálamo o a la glándula, por la producción *ectópica* de la misma, o bien por la causa más frecuente, que son las tumoraciones de la propia adenohipófisis.

Lesiones tumorales.

Los tumores de la hipófisis representan entre el 10% y el 15% de las masas intracraneales; se les encuentra hasta en el 20% de autopsias, muchos de ellos son silenciosos, y solo entre 2 y 8 de cada 100,000 habitantes buscarán atención médica, específicamente por problemas endócrinos relacionados con tumores en la silla turca. Entre ellos, hay lesiones benignas como los adenomas, malignas primarias y secundarias, y masas quísticas como los originados en la hendidura de Rathke. Algunas lesiones son hipersecretoras, otras solo cursan con efecto de masa, pero la compresión sostenida de las misma sobre las células normales alrededor de ella, acaban por lesionarlas, con lo que se elimina su capacidad funcional. También llegan a comprometer a las estructuras vecinas.

Adenomas

Los adenomas que al parecer son de origen monoclonal, se clasifican de acuerdo a la hormona que producen o a las características de sus células, en relación a la tinción inmunocitoquímica. Los que secretan PL, HACT, HC, HET se manifiestan por incremento de las hormonas periféricas respectivas, y clínicamente el cuadro

obedece a estos excesos. Curiosamente los que producen HGT (HL y HFE) rara vez son hiperfuncionantes, precisamente se les llaman adenomas no secretantes, aunque las inmunotinciones de sus células muestren grandes cantidades de HFE y de HL o sólo de sus subunidades alfa o beta. En ocasiones se encuentran tumores no secretantes cuyas células no muestran tinción específica, por lo que se les llama de adenomas de *células nulas o cero*.

Una de las características funcionales de estas masas, es el que se distinguen por una secreción paradójica, en la cual se secreta una determinada hormona, como respuesta a una hormona estimulante hipotalámica que **no** corresponde específicamente a la que debería ser. Ejemplo de ellos es la HC que es inducida por la HLT.

Los adenomas, de acuerdo a su tamaño, se clasifican en *microadenomas* si son < de 1 cm y en *macroadenomas* si son > de 1 cm de diámetro. Ocasionalmente hay carcinomas.

Ya se ha señalado anteriormente el efecto de masa, los no secretantes se manifiestan sólo por eso, y los secretantes, pueden cursar con las manifestaciones del exceso hormonal y claro, dependiendo del tamaño, con efecto de masa o no.

Los prolactinomas son los más frecuentes (40-45%) seguidos en orden decreciente de los secretores de HC o somatotropos (20%), los gonadotropos (15%), los adrenocorticotropos (10-12%), los de células nulas (5-10%) y los tirotropos (< 3%).

Los **prolactinomas** son frecuentísimos en mujeres (10:1) entre la tercer y cuarta década de la vida, pero a partir de la quinta es igual para ambos sexos. Sus manifestaciones son la amenorrea, galactorrea, impotencia, disminución de la libido y efecto de masa. La evaluación inicial debe hacerse determinando los niveles de PL y de HET en sangre. En mujeres en edad fértil y vida sexual activa, debe descartarse embarazo. La mayoría de las veces los niveles de PL son >200 ng/ml y la lesión se podrá identificar por resonancia magnética; a veces están solo entre 100 ng/ml y 200 ng/ml y aunque estas cifras la más de las veces corresponden a prolactinoma, no siempre lo son sobre todo si la HET y la gonadotropina coriónica (HGC) son normales, en cuyo caso se deben considerar otras causas, en especial el consumo de medicamentos cuyo efecto secundario sea galactorrea; obviamente, estos deberán suspenderse de inmediato y al menos por tres o cuatro días, antes de pensar en hacer algo más. De volver a estar elevadas las cifras, es conveniente efectuar resonancia con gadolinio, lo que permite identificar microadenomas. En caso de no poderse efectuar, la TAC es útil, sólo que tiene la limitante de que únicamente permite ver macroadenomas, los que de identificarse, obligan a buscar insuficiencia pituitaria mediante determinación de niveles séricos de tiroxina, pruebas de estimulación de secreción de cortisol adrenal y evaluación de la reserva de HC, mediante el factor de crecimiento semejante a insulina. Si un macroadenoma, cursa con niveles <200 ng/ml. es poco probable que sea prolactinoma y si no se asocia a datos clínicos compatibles con hipersecreción de HACT y HC, la mayoría de las veces se está en presencia de un adenoma secretor de gonadotropinas o uno no funcionante, aunque también puede ser un tumor del SNC no relacionado con la hipófisis o bien una metástasis. Como dogma, siempre que en esta situación la lesión sea > 1 cm. es muy

posible que se requiera de tratamiento quirúrgico para diagnóstico y tratamiento. ¡Por favor, nunca olvide la evaluación oftalmológica!

Estas lesiones se tratan generalmente con agonistas de la dopamina. La cirugía se reserva sólo para el 5% o el 10% que no responden a ella; se hace por vía transesfenoidal o craneotomía. Existe una tendencia a intervenir a los microadenomas, con el argumento de que esto es preferible, a la administración de los medicamentos de por vida.

Los “*somatotropos*” afectan por igual a hombres y mujeres y se encuentran entre la cuarta y la quinta década. Cursan con acromegalia, protuberancia frontal y/o gigantismo, edema de tejidos blandos, prognatismo, voz profunda, sudoración excesiva, piel grasa, acné, síndrome del túnel del carpo, diabetes mellitus o alteración en la tolerancia a la glucosa, cardiomegalia, hipertensión arterial y efecto de masa por lo que en ocasiones también presentan galactorrea y otros síntomas. La mayoría de los pacientes que desarrollan el cuadro clásico, han tenido 10 años o más de hipersecreción de HC. Es realmente difícil sospechar el cuadro en sus etapas tempranas. Cuando la producción exagerada de HC se da antes de la pubertad, el crecimiento lineal llega a ser excesivo y prematuro. Por incremento de la colágena dérmica, la piel se engruesa palpándose rugosa o ahulada, lo aceitoso y la sudorosa obedecen, a la estimulación directa de la HC sobre las glándulas cutáneas; además se presentan pliegues y arrugas, el 50% tienen hirsutismo y el 40% hiperpigmentación.

La cifra de factor de crecimiento de insulina 1 (FCI-1) siempre está elevada, sin embargo hay que recordar que normalmente están altos en la pubertad y que disminuyen con los años, situación que no contemplan muchos laboratorios, por lo que desafortunadamente no informan cuales son los valores normales para los distintos grupos de edad. Desde luego influyen también otros factores sobre los niveles de FCI-1 como el estado nutricional, la función hepática, los niveles de insulina y la existencia de enfermedades. La secreción de HC es por episodios, tanto fisiológicos como en los sujetos acromegálicos; por lo que los niveles matutinos y los demás medidos al azar durante el día, estarán elevados, sin embargo la prueba de “oro” para detectar niveles anormales, es la determinación **después** de la supresión inducida por glucosa, prueba muy semejante a la oral de tolerancia a la glucosa, haciendo determinaciones a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos; en condiciones normales, se deben suprimir los niveles de HC a < 1 ng/ml después de la ingesta del azúcar. La mayoría, al momento del diagnóstico, ya son macroadenomas y se demuestran por RNM. Actualmente, los criterios para considerar como adecuado al manejo, son aquellos que llevan a los niveles basales normales de HC < 2.0 ng/ml. y con supresión a < 1.0 ng/ml además de FCI-1 normales. En la mayoría de los casos, el quirúrgico es el mejor manejo, lográndose remisiones de entre el 61% y el 75%, lo que depende del tamaño del tumor. De cualquier forma, el simple hecho de disminuir la masa tumoral es útil, ya que se requieren de menos dosis de radiación, y en su caso de medicamentos, los cuales por cierto son análogos de la somatostatina (octreótido), los que son útiles, pero verdaderamente caros; actualmente algunos son de larga acción. En ocasiones se emplean agonistas de la dopamina, y ya se están desarrollando antagonistas de la HC, pero de antemano se percibe el inconveniente de que no detendrán el crecimiento del adenoma. También

deben tratarse las consecuencias del problema, como es el control de la diabetes y la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares, etc. Es conveniente recordar que estos enfermos tienen propensión a presentar pólipos y cáncer de colon por lo que hay que realizar colonoscopias por lo menos cada tres años.

El gigantismo se presenta cuando existe exceso de HC, pero sólo en sujetos en los cuales las epífisis óseas no se han cerrado. Crece la cabeza, los pies y las manos, algunos tienen cefalea, problemas visuales y desde luego “se estiran” longitudinalmente, lo que sucede generalmente en la pubertad, sin embargo se ha detectado en bebés.

Los “*gonadotropos*” son un poco menos frecuentes en mujeres que en hombres (1:1.5), aparecen después de la quinta década y son el tumor pituitario más comúnmente diagnosticado después de los 65 años de edad, son muy semejantes, en todos los aspectos, a los no secretantes. Generalmente sólo se manifiestan por efecto de masa y por hipopituitarismo secundario. Son un grupo muy heterogéneo de tumores, la mayoría de las veces no funcionantes, aunque en ocasiones los varones cursan con aumento testicular y niveles elevados de testosterona. En todos los casos, se debe efectuar un perfil hormonal completo, por un lado para identificar insuficiencias, pero dado que algunos secretan niveles altos de subunidades alfa de HL y HFE, su seguimiento permite evaluar los resultados terapéuticos. La galactorrea por efecto de masa complica el diagnóstico diferencial. Los estudios de imagen deben efectuarse para poder descartar otras de las muchas lesiones ya mencionadas en la patología de la silla turca. La mayoría requieren cirugía para reducirles, habitualmente se hace por vía transesfenoidal. Los “micro” pueden observarse. La radioterapia es útil en casos de compromiso de las vías visuales. No hay un tratamiento médico efectivo.

Los “*corticotropos*” también predominan en mujeres (8:1) y son frecuentes entre la tercera y la cuarta década de la vida. Ocasionalmente ocasionan hiperkortisolismo caracterizado por obesidad central, diabetes mellitus o alteración en la tolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, depresión o ansiedad, hirsutismo, piel frágil y osteopenia, cuadro que tradicionalmente ha sido conocido como enfermedad de Cushing (1869-1939). La HACT de producción ectópica es más frecuente en varones que en mujeres (3:1), se asocia a carcinoma pulmonar y a otros más; a diferencia de los ocasionados por los adenomas hipofisarios, son cuadros verdaderamente fulminantes, debiéndose establecer entre ambos el diagnóstico diferencial. Estos adenomas producen hiperplasia adrenal y la mayoría de las veces, de acuerdo a la clasificación ya señalada, son pequeños. Además de los síntomas, el diagnóstico se efectúa cuando el cortisol sérico se encuentra elevado a media noche, y con la administración de dosis bajas de dexametasona, no hay supresión a menos de 1.8 ng/ml. La determinación sérica de HACT está elevada fluctuando entre los 50 nh/ml. y los 175 nh/ml. En los que tienen tumores adrenales, invariablemente estos están por debajo de los 50 nh/ml. Actualmente, en algunos centros se está empleando la determinación de cortisol en saliva a la media noche.

Los macroadenomas de este tipo, se pueden identificar a través de tomografía y resonancia, sin embargo, los pequeños son más difíciles de visualizar. En estos, la RNM es sólo un recurso limitado, y con frecuencia hay que recurrir al muestreo

bilateral de niveles séricos de HACT, en la sangre de los senos petrosos, lo cual también tiene sus dificultades.

El manejo es quirúrgico con abordaje transesfenoidal. El cirujano debe tener presente que, a diferencia de los enfermos que han recibido esteroides exógenos por otra causa, y que requieren de suplementos preoperatorios para compensar por la ausencia de HACT, en estos lo que les sobra es precisamente esa hormona, y lo que se requiere es *inhibir la producción* de cortisol **antes** del procedimiento. Para ello se ha empleado el ketoconazol que inhibe la biosíntesis de esteroides en la corteza. Para bloquear la HACT se recurre a ciproheptadina, bromocriptina y octreótido. Con el manejo quirúrgico efectivo, los niveles de cortisol deben volverse indetectables o ser muy bajos, algunos grupos sugieren que de no ser el caso, los pacientes deben ser reintervenidos lo más pronto posible, incluso unos cuantos días después del primer procedimiento.

Los de "*células nulas*", predominan moderadamente en mujeres (1.7:1), y se manifiestan por efecto de masa y posiblemente hipopituitarismo.

Los *tirotropos*, se presentan por igual entre mujeres y hombres, son más frecuentes entre la tercera y la cuarta década de la vida, cursan con hipertiroidismo moderado además de ocasionar fenómeno de masa. Los pacientes refieren nerviosismo, intolerancia al calor, sudoración, pérdida de peso, temblor, palpitaciones y la mayoría tienen un bocio difuso, lo que a veces hace que no se pueda diferenciar de la enfermedad de Graves, sin embargo la cefalea y las alteraciones de los campos visuales, u otras deficiencias por ausencia de otras hormonas pituitarias, hacen sospechar el origen del cuadro, lo que se refuerza por la ausencia de exoftalmos o problemas cutáneos. El 22% llegan a manifestar datos de acromegalia y el 10% refieren galactorrea y amenorrea. El laboratorio permite la exclusión de enfermedad de Graves, ya que los pacientes tendrán niveles altos de hormona tiroidea (HT) con niveles altos de HET, sin embargo hay que considerar la posibilidad de que esto se deba a resistencia a la HT, lo que se descarta con la imagen de la resonancia. Para su manejo se requiere una combinación de cirugía, radioterapia y manejo médico. Este último con análogos de la somatostatina, siguiendo el mismo esquema que para los somatotropos. El empleo de beta bloqueadores y medicamentos antitiroideos es obligatorio antes del inicio de cualquiera de los tratamientos.

Con mucha frecuencia se emplea la RNM del cráneo para evaluar diversos problemas del CNS. En ocasiones, sin síntomas o hallazgos clínicos que hagan pensar en ello, se descubre un *incidentaloma*, que es una pequeña lesión tumoral <10mm en cuyo caso es conveniente efectuar determinación de PL sérica. Si es normal, habrá que esperar un par de años para repetir el estudio de imagen, si está igual, no habrá más que hacer. Si la lesión de inicio es >10mm, además de un perfil hormonal completo, la evaluación oftalmológica es obligatoria y habrá que repetirla a los dos años en caso de ser normal. Los incidentalomas sin duda cada día serán más frecuentes.

Carcinomas

Son bastante raros (0.5% de todas las masas pituitarias), se definen como tumores de la adenohipófisis que suelen dar metástasis subaracnoideas, cerebrales

o sistémicas, y se deben sospechar cuando por medio de la RNM, se demuestra invasión esfenoidal y de los senos cavernosos; sin embargo, esto no significa necesariamente malignidad, por lo menos desde el punto de vista histológico. Afecta por igual a ambos sexos, generalmente con edad promedio de 44 años. Su origen celular es similar al de los adenomas, y no siempre se encuentra la evidencia microscópica de malignidad, por lo que no hay un criterio histológico universal, pero la proliferación celular y la diseminación sí lo es. De acuerdo al comportamiento, hay dos subgrupos, uno relativamente benigno, semejante al de los adenomas, pero con tendencia a la recurrencia y a dar metástasis tardíamente. El otro, agresivo de inicio con invasión temprana y metástasis, con recurrencias rápidas y literalmente incontrolables. El promedio de supervivencia una vez que hay metástasis no es mayor de cuatro años. Su comportamiento clínico es semejante a los adenomas, con actividad hormonal y efecto de masa. El manejo es similar al de los tumores benignos.

Insuficiencia pituitaria después de cirugía y radioterapia.

El manejo de las masas pituitaria, puede desencadenar estados de carencia hormonal, debiéndose considerar su manejo y estabilización **antes** de dejar el hospital, como es el caso de la pérdida de HACT. Otras como las hormonas tiroideas o gonadales pueden esperar al manejo posterior, dependiendo de los exámenes de laboratorio. Excepto en casos de acromegalia, también hay que incluir en el esquema HC. Aunque la diabetes insípida no es una secuela frecuente, es conveniente tenerla en mente y ante la referencia de poliuria y polidipsia, se debe checar la osmolaridad urinaria. Una vez que se llegó a las dosis de estabilización, hay que asegurarse cada año, por medio de perfiles hormonales, que el paciente está en un estado de “eupituitarismo”.

Enfermedades de las glándulas endócrinas periféricas.

Tiroides.

Esta “mariposa glandular”, colocada en el triángulo anterior del cuello, pesa en el adulto aproximadamente entre 15 grs. y 20 grs. siendo la glándula endócrina más grande del cuerpo. Los dos lóbulos en forma de pera, se unen en la línea media por el istmo que está adherido a los anillos traqueales segundo, tercero y cuarto.

Está irrigada por las arterias tiroideas, las superiores ramas de la carótida externa y las inferiores provenientes del tronco tiro cervical. El drenaje venoso, se hace a través de dos o tres pares de venas contiguas a las arterias y la vena tiroidea media que llega directamente a la yugular profunda, los linfáticos siguen al trayecto de las arterias. Recordarlo esto es importante, porque las metástasis de los carcinomas tiroideos comprometen a los niveles 3 y 4 de los yugulares profundos, así como a los para y pretraqueales.

Desde luego todo cirujano debe recordar la vecindad con los nervios recurrentes desde luego tenerles; también andan por ahí los nervios laríngeos superiores y desde luego las paratiroides.

Un remanente del origen faríngeo de la glándula, es el lóbulo piramidal, que se proyecta desde el istmo hacia arriba en dirección al hioides por varios centímetros, a

cuyo borde inferior está unido por una banda de tejido fibroso que cuando contiene fibras musculares recibe el nombre de “músculo elevador del tiroides”. Precisamente, este lóbulo es un vestigio de la porción caudal del conducto tirogloso, que se originó en el agujero ciego lingual, para descender hacia la posición anatómica habitual de la glándula. Esto explica porque puede encontrarse tejido tiroideo en la base de la lengua y en la vecindad del hioides. Ocasionalmente, en vez de quedarse alto, baja en exceso, llegando al mediastino superior considerándose como una variante rara, pero normal. A ocasiones hay nidos aislados debajo del e sternocleidomastoideo, en el propio mediastino superior y dentro del corazón. Lo importante de esto, estriba en poder diferenciar una localización anatómicamente posible por el desarrollo embrionario de las estructuras, de tumores malignos primarios en tejido ectópico, o metástasis de lesiones provenientes de la glándula a la que por cierto, engloba la fascia pretraqueal, lo que aunado a la íntima relación del istmo con los anillos traqueales, hace que el tiroides, y claro sus lesiones intrínsecas, se muevan durante la deglución.

Esta glándula es la primera en aparecer en el embrión, y sus células tienen dos orígenes. Las “C” o para foliculares provenientes de la cresta neural a la altura del cuerpo último branquial, y las foliculares cuyo origen es el endodermo de la faringe primitiva, y son su verdadera unidad funcional. El primordio tiroideo desciende a lo largo de la línea media desde su origen faríngeo, junto con el corazón, y esa es la explicación del porque llega a existir tejido tiroideo intracardiaco; la huella de su paso, queda en el ya mencionado conducto tirogloso y el lóbulo piramidal. Ambos grupos celulares se fusionan en el cuello, en donde empieza a crecer, quedándose las células C únicamente en los dos tercios superiores de los lóbulos, lo que explica porque el carcinoma medular sólo crece en esa zona. La íntima relación con las bolsas branquiales, explica porque en algunas ocasiones, dentro de la propia glándula, se llega a encontrar restos de timo y alguna paratiroides.

De entrada, del origen embriológico, se infieren disgenesias en entre las que se encuentra, la ausencia total del tejido o atiroidosis, hipoplasia de la glándula y ectopia. Estas son causas importantes de hipotiroidismo congénito, estando asociadas a mutaciones en factores de transcripción tiroides-específicos, relacionados con su desarrollo, incluyendo la familia de los TTF (1 y 2) y los genes PAX-8 y FOXE1

A veces no se localizan los lóbulos en la posición normal, sin embargo aun ahí se identifican algunas lesiones quísticas. El hallazgo de remanente tiroideo en la base la lengua es raro (1 en 100,000 individuos) y como se entiende, se trata de un falla en el descenso. Es más frecuente en mujeres (4:1) y se detecta como una masa tisular rosada. No es raro que sea el *único* tejido tiroideo funcional, y a pesar de buscar más por medio del ultrasonido y gamagrafía, generalmente los pacientes son eutiroideos, aunque pueden evolucionar al hipotiroidismo. De no existir molestias, no hay que tocarlo. Claro, si llega a acrecer, hay que suprimirlos con HET, y si existe peligro hemorragia recurrente, disfagia, u obstrucción ventilatoria habrá que recurrir a la cirugía. Se puede manejar con dosis destructivas de yodo radiactivo, pero tiene los mismos riesgos que cuando se emplea en otras patologías tiroideas y desde luego el paciente quedará hipotiroideo requiriendo tratamiento sustitutivo. Ocasionalmente se reporta algún caso de hemiagenesia, es decir falta un

lóbulo, (¿más frecuentemente el izquierdo?) cursando posiblemente con hipertrofia compensatoria del que si se encuentra. A veces no hay istmo y los lóbulos están aislados, pero esto es muy raro.

Ya comentamos que el conducto tirogloso, se transforma en un cordón fibroso, sin embargo no es excepcional que quede un quiste, la mayoría en la línea media, o cuando más un par de centímetros por fuera de ella, ubicada por arriba del cartílago tiroides; constituyen el 70% de las masas congénitas del cuello. Si se infecta y drenan espontáneamente, se forma una fístula. Nunca deberá drenarse quirúrgicamente si no hay infección, ni extirparse sin incluir en el procedimiento (), la resección del cuerpo del hioides y la ligadura del extremo cefálico prácticamente en la base de la lengua, de no hacerlo es posible que hasta el 38% recidiven. El 1% puede contener células cancerosas de origen tiroideo a excepción de las C, de ahí el que se recomiende su extracción temprana y claro, el envío del espécimen a estudio histopatológico

La glándula fetal, compite con la de la madre por el yodo disponible, y lo empieza a concentrar por ahí de la décima semana de gestación. La placenta, es impermeable a la HET materna, pero el feto inicia la producción de sus propias hormonas a las 20 semanas de vida, cuando ya se han formado no sólo el hipotálamo y la pituitaria, sino también el sistema portal que ya funciona a plenitud. Al aproximarse el término, se producen cada día más cantidades de T4, T3 y HET y ya se cuenta con la capacidad periférica de transformar a T4 en T3. Los niveles de HET, quizá por el brusco cambio de temperatura ambiental, se elevan al nacimiento, y permanecen altos la primera semana de la vida; precisamente, como consecuencia de ese pico posparto, los niveles de T4 y T3 se incrementan de una manera muy importante desde los primeros minutos de vida extrauterina, llegando a los niveles más elevados entre 24 y 36 horas, para después declinar paulatinamente durante las siguientes cinco semanas.

El principal regulador del crecimiento, diferenciación y función de las células foliculares del tiroides es la HET, que ejerce sus funciones a través de un receptor específico acoplado a la proteína G, activando una cascada de AMFc.

La resistencia a la HET, es una alteración congénita y es otra de las causas de hipotiroidismo congénito, y en los bebés, se encuentran niveles bajos de hormonas tiroideas libres, elevación de HET, y la presencia de una glándula tiroidea de tamaño normal o hipoplásica, si bien en el sitio anatómico normal, a pesar de los niveles altos de HET. En casos de elevación de HET con niveles normales de HT libre, habrá que sospechar un problema autoinmune en evolución, particularmente si se encuentran la glándula normal o un poco crecida y existen anticuerpos antitiroideos. El control ejercido por la HET es “férreo” pero a veces se le escapa, y entonces la glándula se hace autónoma y tiende a generar sus hormonas en exceso.

La tirotropina si cruza la placenta, por lo tanto de administrarse durante el embarazo, puede estimular la liberación de T4. Otras sustancias que pueden pasar a través de ella, son el yodo, las tionamidas, los bloqueadores beta, la somatostatina y anticuerpos e inmunoglobulinas tiro-estimulantes.

Las enfermedades tiroideas, son extremadamente frecuentes en mujeres jóvenes en edad reproductiva, y aunque en muchas áreas del mundo el principal

problema es por carencia de yodo, en los países occidentales se relaciona más con problemas autoinmunes. Excluyendo el déficit carencial, que por cierto se subsana con la ingesta de sal yodatada, el asunto se explica porque evidentemente existe una marcada diferencia anatómica y fisiológica entre ambos géneros, y además del endócrino, los sistemas nervioso central e inmunológico están influenciados por ello.

La glándula puede presentar problemas, además de los de su desarrollo embrionario, de hipersecreción o hipertiroidismo, de hiposecreción o hipotiroidismo, y como tumores que pueden ser benignos, malignos y metastáticos. Con alguna frecuencia el cuadro inicial es de hiperfunción, seguidos después de hipofunción ya sea por la evolución misma de la enfermedad o a consecuencia del tratamiento.

Es conveniente tener presente que muchas de las enfermedades tiroideas son causadas por múltiples factores, genéticos y ambientales. Los genes involucrados en la respuesta inmune y la fisiología tiroidea, seguramente influyen en la susceptibilidad a estas patologías, como sucede por ejemplo con el gene PDS (7q31) que codifica una proteína transmembrana llamada *pendrina*, la que transporta yodo hacia el folículo y cuyas mutaciones causan un cuadro caracterizado, por pérdida auditiva congénita de naturaleza sensorial, asociada a bocio, lo que se conoce como síndrome de Pendred (1869-1946).

Hipotiroidismo.

Este puede ser congénito o adquirido.

Congénito.

En 1975 se introdujo el tamiz para la detección del hipotiroidismo congénito; actualmente se hace cada año a más de 30 millones de recién nacidos, detectándose entre 7000 y 8000 de ellos, de ahí que la prevalencia sea de 1 por cada 4000 recién nacidos vivos. A más de las disgenesias, ya mencionadas (85% de los casos) que son más frecuentes en mujeres (2:1), existen dishormonogénesias, deficiencia de HET y problemas transitorios por consumo materno de medicamentos antitiroideos, o más serios como el resultante de la exposición, durante el primer trimestre del embarazo a yodo radiactivo, de ahí el porque a toda mujer en edad gestacional, deberá efectuarse una prueba de embarazo antes del empleo de radioisótopos. Se ha descrito un problema transitorio en bebés expuestos a antisépticos a base de yodo, como los que se emplean para la preparación cutánea o limpieza del cérvix.

La estimulación de los receptores de HET de la membrana de la célula folicular, en la hormono-génesis tiroidea normal, hace que se concentre el yodo sanguíneo en ella, siendo oxidado de inmediato para unirlo, ya en su forma orgánica, a la tiroglobulina y producir mono yodotironina (MYT) y di yodotironina (DYT), las que a través del proceso llamado *organificación*, en el que interviene la peroxidasa tiroidea, se puede unir la DYT con otra igual para producir tetra yodotironina o T4, o hacerlo con una MYT y generar tri yodotironina o T3. La hormona tiroidea se libera a la circulación, y las yodotirosinas residuales se reciclan dentro del tirocito.

De lo anterior se desprende, que las dishormonogénesias pueden resultar por fallar los receptores, existir problemas con el transporte de yodo, dificultades con

las tiro globulinas y defectos en la organización incluyendo mutaciones genéticas de la peroxidasa tiroidea. Todos cursan con bocio, con la excepción de los que tienen defectos en los receptores a HET.

La deficiencia de HET pueden ser por causas terciarias, es decir de origen hipotalámico y secundarias de origen hipofisiario. Son raras y habitualmente se asocian a otros problemas hormonales de la pituitaria, habitualmente heredados con características autosómicas recesivas.

Hasta un 10% de los recién nacidos pueden presentar alteraciones de las pruebas tiroideas de manera temporal, por varios problemas entre los que se incluyen los de origen materno como la transmisión al feto de anticuerpos bloqueadores de los receptores a HET, deficiencia de yodo que es la causa más común en países con bajo consumo de productos yodados, y la ingesta por la madre de metimazol o propiltiouracilo. Excepto aquellos bebés expuestos a los anticuerpos bloqueadores, los demás presentan bocio.

La hormona tiroidea es indispensable para el desarrollo cerebral, tanto durante la vida fetal como en la vida posnatal. El hipotiroidismo congénito, se caracteriza por deficiencias muy marcadas en el desarrollo motor y cognoscitivo de los niños, y se sabe que el daño se produce desde antes del nacimiento, pero también es evidente que si este se empieza a manejar a partir de ese momento, el problema es mucho menor. Sin embargo en la mayoría de los casos, se identifica algún daño residual en las etapas tempranas de desarrollo, lo que también se ha demostrado en los adultos con insuficiencia congénita de HC, a pesar de haber sido tratados desde el nacimiento, por ello es inaceptable que se no se detecte en un recién nacido, ya que el no iniciar su manejo de inmediato, ocasiona perder la única oportunidad que se tiene para asegurar un futuro más promisorio para estos niños.

El manejo es a base de tiroxina, teniendo cuidado de no mezclarla con formulas que contengan proteína de soya o hierro, porque estas pueden inhibir su absorción.

Hipotiroidismo adquirido primario.

Es sin duda es la causa más común de la insuficiencia tiroidea (99%), y obedece a problemas intrínsecos de la glándula, los que pueden ser carenciales, por deficiencia de ingesta de yodo, autoinmunes como en los casos de tiroiditis, ablación del parénquima funcional ya sea quirúrgica o por radiación endógena (yodo radiactivo) o exógena (exposición céfalo-cervical a radiación ionizante), o debidos a la ingesta de drogas (ácido p-amino salicílico, litio, etc.)

Esta insuficiencia ocasiona un estado *hipometabólico*, caracterizado por fatiga, aletargamiento, intolerancia al frío, dicción lenta, reflejos disminuidos, edema pretibial y engrosamiento con resequedad de la piel, sin embargo puede manifestarse de manera vaga con fatiga, artralgias, mialgias, espasmos musculares, cefaleas, o simplemente un “no sentirse bien”. En mujeres, se manifiesta con alteraciones menstruales, amenorrea e infertilidad anovulatoria y se llegan a encontrar anomalías de las pruebas funcionales tiroideas hasta en el 5.1% de la población estudiada por infertilidad. No es raro que curse con galactorrea y se asocie a abortos, óbitos, partos prematuros y malformaciones congénitas.

El término *mixedema* describe un cuadro clínico caracterizado por piel pastosa, cara abotagada, macroglosia y cambios en la textura de la piel ocasionada por el acúmulo de muco polisacáridos hidrofílicos. El depósito de muco proteínas por debajo del endotelio vascular, ocasiona alteraciones en las paredes capilares, permitiéndose el escape de proteínas plasmáticas. Dado el compromiso de los linfáticos, se presenta edema de manos, cara y párpados.

Las manifestaciones hematológicas, son variadas, llegando a presentarse un cuadro hemorrágico parecido a la enfermedad de Von Willebrand, también hay disminución de los factores VII, VIII, IX y X.

En casos de larga duración, se puede llegar al llamado “*comamixedematoso*” (Gr. *myxa* = moco), el que se presenta en sujetos con hipotiroidismo crónico no tratado. El nombre es realmente erróneo, ya que no todos los pacientes con hipotiroidismo severo están el coma. Clínicamente se caracteriza principalmente por alteraciones del estado mental como psicosis, ataxia, coma y convulsiones, pudiendo llegar a la llamada “locura mixedematosa, que agrupa síntomas cognoscitivos y sicóticos, con cuadros paranoides y alucinaciones auditivas. Algunas otras manifestaciones son hipotermia, bradicardia, hipotensión, hipo glucemia, hipoxia con hipercapnia, piel reseca, galactorrea y antecedente de constipación crónica. Se puede desencadenar por infecciones, trauma quirúrgico, hipotermia, algunos medicamentos como la difenilhidantoina teniendo cuidado al manejar pacientes con crisis convulsivas que puedan ser hipotiroideos subclínicos, y la rifampicina. Llega a ser mortal hasta en el 80% de los casos, aunque el manejo oportuno y enérgico logra disminuir estas cifras. Este se hace específicamente a base de la administración de T4 o T3 por vía endovenosa, además de las medidas de apoyo y el uso de glucocorticoides para prevenir una crisis adrenal por la administración de T4 y T3. Dado que, hasta en el 35% de los casos el factor predisponente son las infecciones, los antibióticos son indispensables.

Debido a la retroalimentación negativa entre la hormona tiroidea (principalmente T3) y el eje hipotálamo-hipófisis, se eleva la HET, por lo que su determinación sérica por técnica de radio-inmuno-ensayo debe ser la primera prueba en la evaluación de un paciente con hipotiroidismo clínico. Si los niveles de esta resultan altos aún moderadamente, lo siguiente es determinar los niveles de T4 libre que no está unido a la proteína. Si la HET está alta con niveles de T4 libre normales o bajos, puede tratarse de un hipotiroidismo de poca duración, o ser subclínico, ocasionado por falla moderada de la glándula. Desde luego los antecedentes ya mencionados de cirugía, yodo radiactivo, tiroiditis, etc., son muy importantes, sobre todo ante cuadros de coma mixedematoso, en los cuales también se encuentra linfopenia, anemia normocítica normocrómica, hiponatremia, así como elevación de las transaminasas séricas, colesterol, deshidrogenasa láctica, y acidosis respiratoria con hipoxemia e hipercapnia.

Deficiencia de ingesta de yodo.

La deficiencia en la ingesta de yodo, sobre todo la ocasionada por residir en sitios en donde se consume agua y sal sin él, o en la que se tienen hábitos alimenticios que predisponen a la deficiencia, como el comer habitualmente

derivados del arbusto conocido como casabe o yuca; particularmente de la variedad amarga como es el caso de Brasil, Bolivia, India, Indonesia, etc., ya que contiene tiocianato. Esto, ocasiona un estado de insuficiencia crónica que con lleva al llamado *bocio endémico*, del cual existe una variedad del embarazo de mujeres con ingesta marginal, y que existen mayores requerimientos de yodo durante la gestación, entre otras causas por la elevada excreta urinaria, que en este estado es hasta tres veces más de lo normal.

En estos casos de deficiencias “marginales”, particularmente durante el primer trimestre, los productos llegan a presentar problemas de atención y de hiperactividad, quizá por la carencia en la disponibilidad de T3 intracelular durante el desarrollo del cerebro fetal. También se sabe que el coeficiente de inteligencia puede resultar alterado; esto hace pensar desde luego que el cretinismo y el propio bocio son únicamente la punta del iceberg. En algunas regiones con compromiso extremo de la ingesta de yodo, se encuentran cuadros del llamado *cretinismo endémico*, en los que no es infrecuente que ambos padres también tengan bocio carencial.

De todo lo anterior, se hace evidente que se deben elaborar programas que logren la “obligada, imperceptible y permanente” presencia de este elemento halogenado en las fuentes de abasto de las comunidades, particularmente agua potable, sal y harina. También se puede mejorar la situación con la aplicación de una dosis anual, por vía intramuscular, aunque esto logísticamente es un poco más problemático.

Tiroiditis autoinmune.

El struma (L. *bocio*) linfomatoso de Hashimoto (18881-1934), también conocido como tiroiditis *autoinmune crónica progresiva*, es la causa más común de hipotiroidismo primario, en áreas y países desarrollados con ingesta adecuada de yodo. Se caracteriza por la infiltración linfocítica crónica, el acúmulo de células plasmáticas, así como la presencia de células gigantes eosinofílicas y ricas en mitocondrias, llamadas de Askanazy (1865-1940) o de Hürthle (1860-1945). Se considera, como su nombre lo indica, que es una respuesta inmune dirigida contra el parénquima tiroideo, el cual aumenta de volumen (struma), y representa uno de los dos extremos del espectro de la enfermedad tiroidea autoinmune, siendo el otro el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (1797-1853); ambos problemas se presentan cuando el sistema inmune falla en su tolerancia hacia los autoantígenos.

Ya se ha mencionado con anterioridad, que desde el punto de vista de la inmunidad, la *tolerancia* es regulada por mecanismos centrales y periféricos. Los centrales dependen del timo, el cual elimina la mayoría de las células T autoreactivas. Las pocas que escapan a ello son neutralizadas periféricamente por la anergia, la supresión activa de células T y la ignorancia clonal, por la cual no son eficaces las señales que emiten los antígenos propios. Al fallar ambos mecanismos aparece el fenómeno autoinmune.

La tiroiditis de Hashimoto, afecta predominante a mujeres (7:1) entre los 40 y los 60 años, y parece presentarse en poblaciones susceptibles genéticamente. En la fisiopatología de esta enfermedad tiroidea, las células T juegan un papel muy importante, interactuando con las células foliculares tiroideas y la matriz

extracelular. Estas células T, destruyen al tejido tiroideo directamente por cito toxicidad e indirectamente por la secreción de citoquinas. Algunas de las enfermas presentan anticuerpos a la tiroglobulina (20%-50%) y la mayoría a la peroxidasa tiroidea (90%-95%); en ocasiones también a los receptores de la HET.

La evolución de la enfermedad es variada, algunas pacientes pueden estar eutiroideas, otras con hipotiroidismo subclínico, con niveles normales de T4 y elevados de HET, pero la mayoría se presentan con un cuadro franco de insuficiencia con niveles bajos de T4 y altos de HET.

El 90% de las enfermas presentan crecimiento tiroideo simétrico, de consistencia firme, guijarrosa; en el 10% restante hay atrofia. Generalmente es indolora, pero en casos esporádicos puede ser molesta. Las indicaciones de tratamiento son el hipotiroidismo y el bocio, aunque podría haber controversia cuando los niveles de HET no son muy altos, sin embargo en estos casos, si la mujer está embarazada o desea hacerlo, siempre debe administrarse sustitución hormonal.

Se sabe que las pacientes con este problema tienen hasta 80 veces más propensión a presentar linfoma tiroideo, por lo que la presencia de un nódulo obliga a su estudio cuidadoso. También puede coexistir con enfermedad de Graves, y ser un componente del *síndrome poliglandular autoinmune*.

Tiroiditis posparto.

Del 5% al 7% de las púerperas llegan a presentar entre los dos y los seis meses después del parto, bocio moderado, no doloroso y firme. En cerca de la mitad de las que le padecen, se encuentra algún antecedente familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, y parece existir alguna asociación con los antígenos leucocíticos HLA-DRB, HLA-DR4 y HLA-DR5. El 43 % de las pacientes presentan, hipotiroidismo antes de su recuperación, 32 % hipertiroidismo, y el 25% hiperfunción seguida de hipotiroidismo.

En el 80% de las enfermas elevan, se elevan los niveles de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, pero típicamente la velocidad de sedimentación está normal. El clínico debe resistir la tentación de efectuar gama grama tiroideo mientras la mujer este amamantando. Rutinariamente, en todas las pacientes con antecedentes familiares de padecimientos tiroideos, con diabetes tipo I o depresión postparto previa, deberán buscarse anticuerpos antiperoxidasa, ya que hasta en el 70% de ellas estos están presentes. Tiende a recidivar en otros embarazos.

El manejo, en casos de hipotiroidismo, se hace base de levo tiroxina. En cuadros con hiperfunción se emplean bloqueadores beta, debiéndose eliminar la lactación.

Tiroiditis Subaguda.

Se considera como un problema viral autoinmune, y se manifiesta por una glándula dolorosa y aumentada de tamaño. También se le ha llamado tiroiditis granulomatosa, de células gigantes o de Quervain (1868-1940) y tiene a presentarse más durante el verano, coincidiendo con el aumento de infecciones por virus Coxsackie y eco virus. Generalmente inicia con manifestaciones generales prodrómicas como artralgias, mialgias, faringitis febrícula y astenia,

seguido de bocio difuso, doloroso y migratorio que tiende a irradiarse al los oídos y a medida que progresa, se refieren sitios más doloroso de la glándula, en donde previamente no había molestia, disminuyendo por donde empezó. El dolor dura hasta cinco semanas, y para su manejo se requiere de la administración de antiinflamatorios no esteroideos, aunque en ocasiones, si no hay mejoría se debe recurrir a la administración de prednisona hasta por cuatro semanas. La mitad de las pacientes, presentan hipertiroidismo ocasionado por la liberación de la hormona preformada, por el daño que ocasionan las células T sobre los folículos, seguido de hipotiroidismo, también transitorio, que habitualmente se resuelve en unas cuantas semanas, sin embargo en entre el 10% y el 15% de los casos persiste requiriendo de la sustitución prolongada con levo tiroxina. Tiende a recurrir hasta en el 2% de los casos.

En pacientes con hepatitis C crónica, no es raro encontrar hipotiroidismo por anticuerpos antitiroideos, aún en ausencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular o manejo con interferón, cosa que no sucede en sujetos infectados por virus de la hepatitis B.

Tiroiditis linfocítica subaguda.

También se le conoce como tiroiditis esporádica silenciosa o indolora. Tiene cierta semejanza por la puerperal, pero obviamente no se asocia al embarazo. También parece ser de origen autoinmune, y el infiltrado de linfocitos le da cierto parecido morfológico a la enfermedad de Hashimoto, pero sin llegar a la fibrosis, con ausencia de células de Hürthle y sin aparición de folículos linfoides grandes. Es cuatro veces más frecuentes en mujeres que hombres, y tienen más riesgo los residentes de áreas con insuficiencia de yodo. La mitad de los enfermos presentan bocio pequeño, y hasta el 20% de inicio tienen hipertiroidismo ocasionado por la liberación de T4 y T3 preformadas, seguida de hipotiroidismo, el que tiende a resolverse en la mayoría de los pacientes, generalmente a más tardar un año después de su inicio. Se diferencia de la anterior, como su nombre lo indica, porque no hay dolor y de la enfermedad de Graves, porque no presenta exoftalmos, mixedema, inmunoglobulinas estimulantes de tiroides ni thrill sobre la glándula. Su manejo es igual que la tiroiditis posparto.

Tiroiditis supurada.

La glándula tiroides, es rica en irrigación sanguínea y en drenaje linfático; contiene niveles altos de yodo y de peróxido de hidrógeno y además está encapsulada, todo lo cual le hace resistente a infecciones. Sin embargo, la presencia del conducto tirogloso, de una fistula piriforme, la senectud y la inmunosupresión, le hacen susceptible de infectarse ya sea por contigüidad, por vía hematológica o linfática. Principalmente se ve afectada por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, hongos, *Micobacterias* e incluso parásitos. Aunque la mayoría de las veces la función endócrina es normal, puede cursar con hiper e hipotiroidismo, este último sobre todo como secuela del proceso destructivo. Es muy rara.

Tiroiditis inducida por radiaciones.

La principal complicación del empleo de radioterapia en cabeza y cuello en general, o para el manejo de patología tiroidea en particular, es el hipotiroidismo primario que afecta a entre el 20% y el 30% de los así tratados, apareciendo durante los primeros cinco años después de su aplicación. La rápida destrucción del parénquima tiroideo produce dolor, y a veces exacerbación del hiper tiroidismo si esta fue la causa del tratamiento, que es ocasionado por la súbita liberación de las reservas de T4 y T3 llegando a requerirse manejo con beta bloqueadores. La naturaleza de la lesión obedece a daño vascular, parenquimatoso e incluso autoinmune, y termina con fibrosis extensa entre la sexta y la décimo octava semanas. Los factores que determinan este daño, están relacionados con la dosis total de radiación, el volumen de la glándula y en su caso la cantidad de tiroides resecaado, así como la edad siendo más grave en jóvenes, el sexo ya que son más frecuentes en mujeres, e hipotiroidismo preexistente. Es indispensable efectuar perfil tiroideo antes de cualquier tratamiento dentro de esta modalidad, y se debe revalorar a los enfermos por lo menos una vez al año, con medición de las hormonas tiroideas y la HET. El manejo se realiza a base de sustitución hormonal.

No hay que olvidar que la frecuencia de cáncer tiroideo tardío en este grupo, es de 15 a 53 veces más alta que entre la población no radiada.

Tiroiditis fibrosa.

El struma de Riedel (1846-1916) es bastante raro, y se caracteriza por fibrosis extensa de la glándula tiroides de causa desconocida, abarcando incluso a las estructuras circunvecinas, asociándose a veces con otras zonas de fibrosis en diversas áreas del organismo, constituyendo con ello la llamada *fibro esclerosis idiopática multifocal*. Puede ser unilateral o difusa, es más frecuente en mujeres (4:1) entre los 30 y los 60 años de edad, en las que se encuentra bocio no doloroso, pétreo, acompañado con mucha frecuencia de síntomas esofágicos y traqueales por compresión como es el caso del estridor, disnea, disfagia y ronquera. Hasta un tercio, ocasionado por la severidad de la fibrosis que semeja a tejido cicatrizal, cursan con hipotiroidismo. En dos terceras partes de los enfermos, se detectan anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. El diagnóstico se efectúa mediante biopsia abierta, y la cirugía es el manejo de elección aunque se han empleado metrotexate, esteroides y tamoxifen, este último con algún éxito, quizá por su efecto inhibidor del crecimiento de los fibroblastos.

Hipotiroidismo por medicamentos.

Los pacientes con alguna modalidad de tiroiditis son particularmente susceptibles a ello, aunque se presenta también sin ningún antecedente. Los medicamentos más asociados al problema, son litio, amiodarona, y antiepilépticos.

El *litio* se emplea con mucha frecuencia en psiquiatría, y ocasiona hipotiroidismo clínico o subclínico en el 14.9 % de las mujeres que lo reciben, a diferencia de los varones que sólo lo hacen en el 3.4%. Pueden llegar incluso al coma mixedematoso, ocasionado porque se afecta la síntesis y la secreción de la hormona tiroidea. Antes de prescribirse, dentro de la evaluación general, se debe incluir el perfil tiroideo.

La *amiodarona*, que se emplea para el manejo de arritmias ventriculares, sin embargo una tableta de 100 mgs contiene hasta 250 veces más la dosis de yodo recomendada para la ingesta diaria normal. Ocasiona alteraciones en las pruebas de función tiroidea, y la disfunción ocurre tanto por el contenido de yodo, como por los efectos directos de la droga sobre el parénquima tiroideo. En las áreas con déficit de ingesta de yodo, ocasiona hipertiroidismo, en contraste; en aquellas con suficiencia genera hipotiroidismo. Es más común en mujeres, particularmente aquellas con la presencia de anticuerpos antitiroideos. Se maneja con T4.

Desde luego, la ingesta crónica de grandes cantidades de yodo, ya sea a través de alimentos o medicamentos, ocasiona el mismo fenómeno, y deben evitarse dosis altas en mujeres embarazadas ante el peligro potencial ocasionar en el feto, hipotiroidismo y bocio.

El empleo de *medios de contraste* con yodo puede ocasionar disminución en la producción de T4 y T3, por el llamado efecto de Wolff (¿-?)—Chaikoff (1902-¿?) es decir de la conversión del yoduro a yodo. En general los pacientes con glándulas normales, se “escapan” del efecto inhibitorio, pero algunos como los portadores de tiroiditis de Hashimoto o que previamente han recibido I 131, tienden al hipotiroidismo. Este problema es mayor en las zonas de baja ingesta de yodo ya que tienden a existir alteraciones asintomáticas, las que se agudizan con la carga súbita del yodo.

Los *medicamentos antiepilépticos* como la difenilhidantoina, carbamazepina, y fenobarbital, tienden a aumentar el metabolismo de T4 y T3 y con ello generan hipofunción en casos de enfermedad preexistente. Lo mismo sucede con la rifampicina. Otros más como el hidróxido de aluminio, la colestiramina, y el sucralfato que disminuyen la absorción intestinal, igualmente inducen hipotiroidismo.

Los *interferones* son una familia de moléculas proteicas pequeñas, con pesos entre 15,000-21,000 Da. Se producen y secretan por las células, en respuesta a infecciones virales o a inductores sintéticos o biológicos. Además de sus acciones antivirales, juegan un papel importante para reducir el crecimiento de tumores malignos, y son capaces de modular ciertas respuestas inmunes. Precisamente por estas virtudes, se les emplea en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, virales y autoinmunes. Ahora sabemos que la activación inmune que ocasionan, puede contribuir al desarrollo de enfermedad tiroidea, y además producir efectos directos inhibitorios de la síntesis, liberación y metabolismo de las propias hormonas. La prevalencia de la alteración tiroidea durante en manejo con estas sustancias varía entre el 1% y el 35% y parece ser que las mujeres tienen más riesgo de presentar el problema (3-7 veces más que los varones). El daño se puede manifestar como tirotoxicosis destructiva, tirotoxicosis de Graves e hipotiroidismo, todas se llegan a presentar en el mismo paciente, pero la hipofunción, incluso tardía, es mucho más frecuente. Existe evidencia de que cuando se discontinúa el tratamiento, la función tiroidea tiende a regresar a la normalidad, sin embargo una vez que aparecen los anticuerpos antitiroideos, estos persisten de por vida en hasta el 50% de los casos, lo que explica porque en muchos enfermos el hipotiroidismo aparece hasta varios años después de que finalizó el tratamiento. El clínico debe tener presente esta

situación, y efectuar una adecuada evaluación de la función tiroidea, antes de iniciar el manejo con algún interferón y periódicamente durante y después del mismo.

La *cirugía* y la *radioterapia* para tratamiento de ciertas enfermedades del tiroides, pueden desencadenar hipo tiroidismo, al que en ocasiones se le ha denominado *iatrogénico*, sin embargo, debe tenerse en mente por un lado que la patología glandular puede seguir su curso hacia la hipofunción en el tejido remanente, o que el propio parénquima se reseca a propósito en su totalidad para evitar la aparición de recidivas tumorales, o se destruye por radiaciones ante la gravedad del hipertiroidismo, o la necesidad de poder administrar tratamientos específicos, como sucede en el caso de ciertas arritmias ventriculares, que se deben tratar con amiodarona. El estado hipotiroideo, no es raro después de la cirugía de tiroides, particularmente después de la resección total, en que se presenta entre 25 y 30 días después del procedimiento, ya que la vida media de la tiroxina es de 7 días y que sólo hasta después de 5 vidas medias, se agotan sus reservas circulantes unidas a la globulina. En casos de resección subtotal por enfermedad de Graves puede aparecer hasta 10 años después. No deja de ser sorprendente que, aún después de hemitiroidectomía por diferentes causas, la cifra probablemente llegue a ser del 40% al 60%, dependiendo del grado de infiltración linfocítica en lóbulo remanente. Es recomendable el seguimiento de por vida de los pacientes para detectar oportunamente la aparición del problema, de inicio con determinaciones de HET.

Las *metástasis* al tiroides son raras apareciendo entre el 0.5% al 2% y proviniendo en orden de frecuencia de primarios mamarios, pulmonares y renales, la mayoría de las veces están asociadas a carcinomatosis, pero aunque rara vez sucede, llegan a ser la primera manifestación de un problema maligno subyacente, y no es raro que cursen con hipotiroidismo.

Hipotiroidismo por consumo.

Se sabe que los hemangiomas infantiles hepáticos y cutáneos, expresan altas concentraciones de una deiodinasa tipo 3 de la yodotironina, lo que lleva a la degradación de la hormona tiroidea y puede ser causa de un *hipotiroidismo por consumo*, casi siempre subclínico, pero particularmente en los menores portadores de estos tumores, puede llegar a ser muy severo.

Hipertiroidismo y tirotoxicosis.

El término *tirotoxicosis*, se refiere al estado hipermetabólico ocasionado por la presencia de altas concentraciones en los tejidos periféricos, de **T3 y T4 libres**, sin importar de donde provenga el exceso hormonal. La mayoría de estos pacientes tienen baja captación de yodo radiactivo (CYR) en 24 hs. El cuadro resulta o de la ingesta de hormona exógena o por la liberación de hormona preformada y almacenada, a consecuencia de la destrucción folicular consecutiva a diversas causas,

El *hipertiroidismo* primario es una de las causas de la tirotoxicosis, y se define como un incremento no fisiológico de la **síntesis endógena** de hormona tiroidea y su liberación descontrolada. La mayoría de estos enfermos tienen muy aumentada la CYR en 24 hs.

Es evidente lo importante de esta diferenciación, ya que ello es lo que permite tratar la etiología de la enfermedad. Sus manifestaciones clínicas son múltiples, varían de acuerdo a la edad, duración, magnitud del exceso hormonal y la asociación a otras enfermedades. Los síntomas obedecen básicamente a un incremento en el catabolismo, y al incremento en la sensibilidad hacia las catecolaminas por actividad beta adrenérgica. Se trata pues de un *estado hipermetabólico* que aunque se debe generalmente al exceso de síntesis y liberación de la hormona tiroidea, también se llega a generar con medicamentos empleados para el manejo sustitutivo en casos de hipofunción.

El espectro clínico es muy amplio, y va desde un cuadro subclínico hasta la *tormenta tiroidea* que llega a ser mortal. El primero es sólo un diagnóstico de laboratorio, el cual la HET está baja con T4 y T3 libres normales, que ahora sabemos no es tan infrecuente. La segunda, generalmente se desencadena por algún problema que le dispara, como por ejemplo un procedimiento quirúrgico.

Algunos de los síntomas, se llegan a confundir con problemas psiquiátricos, como son fatiga, nerviosismo y ansiedad. Otros como la pérdida de peso excesiva, se llega a atribuir a una neoplasia oculta. Existe intolerancia al calor y sudoración, lo que obedece a un aumento en el metabolismo basal y a la lipogénesis. No son raras las palpitaciones, disnea y ortopnea. Quienes tienen problemas cardiovasculares refieren angina, pero aún en ausencia de estos, se llega a presentar dolor precordial quizá por espasmo coronario. Frecuentemente se refiere náusea, vómito y diarrea.

En las mujeres, la infertilidad es muy común, y puede existir anovulación, oligomenorrea, meno metrorragias o amenorrea. En los varones, llama la atención la elevada frecuencia de *ginecomastia* (8.3%), además de angiomas en patas de araña y disminución de la libido.

Más de la mitad de los enfermos presentan miopatía caracterizada por debilidad muscular particularmente del hombro y la cadera, lo que llega a dificultar hasta el peinarse o subir escaleras.

Algo que a veces se omite, pero que todo clínico debe considerar, son los trastornos de conducta, incluyendo la pérdida de la memoria y de la atención, irritabilidad, mal aprovechamiento escolar y la imposibilidad de estar quieto, acompañado de episodios de ansiedad que probablemente el enfermo no perciba, pero sí sus familiares. Se llega a temer a los sueños, a las pesadillas, y al insomnio. Particularmente en el viejo, hay trastornos mentales serios.

La piel está caliente y tersa, puede existir alopecia difusa y llega a identificarse hiperpigmentación, localizada o muy amplia, la cual probablemente es ocasionada por la liberación exagerada de HACT, que intenta compensar la gran degradación de cortisol. Por la infiltración dérmica de muco polisacáridos, existe mixedema pretibial, y se llegan a separar las uñas del lecho ungueal particularmente, del cuarto y quinto dedo de las manos, lo que conoce como signo de Plummer (1874-1936).

Casi todos los enfermos cursan con bocio, de mayor o menor tamaño, y dependiendo de la etiología, puede ser doloroso o no. El *soplo* sobre la glándula es un dato patognomónico de tirotoxicosis, y está ocasionado por el flujo sanguíneo tan aumentado.

La mayoría (90%) tiene taquicardia de reposo, los sonidos cardiacos están acentuados, en ocasiones hay soplo sistólico debido al incremento del flujo

sanguíneo sobre la aorta. El 10% cursan con arritmias auriculares, particularmente los ancianos, y puede ser causa de insuficiencia cardiaca.

El aumento del metabolismo basal acrecenta la demanda de oxígeno, y en consecuencia la producción de bióxido de carbono. Incrementa la frecuencia respiratoria lo que acentúa, en caso de existir, cualquier patología pulmonar.

Cuando el problema ha sido de larga evolución, se presenta atrofia muscular que característicamente se manifiesta en las eminencias tenar e hipotenar, y llega a comprometer la funcionalidad de los músculos respiratorios incluyendo al diafragma.

Entre varones asiáticos hipertiroideos, se identifica un tipo de *parálisis tiro tóxica periódica*, principalmente de las extremidades inferiores, que es relativamente frecuente pero no exclusiva de ellos y se asocia a *hipopotasemia*. En ese grupo étnico, la parálisis está precedida de la tirotoxicosis, pero en otros esta sucede primero, y puede hacer su primera presentación asociada a un procedimiento anestésico. Se trata de un problema de músculos estriados, no nerviosa o de la unión neuromuscular.

Un signo típico del problema, es el temblor fino de las manos, particularmente cuando se extienden los brazos y se separan los dedos, pero que también se manifiesta en la lengua, los pies y los músculos faciales. Se identifica en ocasiones durante el reposo. Los reflejos están acentuados y peculiarmente existe una fase de relajación muy rápida. Hay hiperactividad y la dicción llega a ser muy atropellada.

En hipertiroidismo no relacionado a la enfermedad de Graves, debido a hiperactividad simpática, existe algún compromiso del músculo elevador del párpado superior, lo que se llega a reflejar como una proptosis moderada. La fibrosis de los músculos extraoculares y la proptosis, llegan a cursar con diplopia, e imposibilidad de ocluir los párpados, lo que puede llevar a la ulceración corneal, y en casos extremos, a la pérdida de la visión.

No sólo es una enfermedad de jóvenes, hasta el 15% de los casos se dan en mayores de 60 años.

Tormenta tiroidea.

Algo de temer, es la *tormenta tiroidea*, que puede ser la primera manifestación de un estado de hipertiroidismo subclínico, desencadenada por una enfermedad concomitante, o un procedimiento quirúrgico, y sobre todo presentarse en el posoperatorio de pacientes inadecuadamente preparados para la manipulación quirúrgica de la glándula. Se caracteriza por fiebre, taquicardia, delirio, colapso circulatorio y muerte. Ante un cuadro así, aún sin confirmación por laboratorio, debe iniciarse tratamiento, ya que de hecho es un *diagnóstico clínico* y si no se atiende pronto y efectivamente, la mortalidad oscila entre el 15% y el 75%.

Los objetivos del manejo deben ser bloquear a la glándula hiperactiva, neutralizar los efectos periféricos de la hormona, proveer manejo de soporte, identificar y tratar la causa que precipitó la urgencia, y recurrir de ser necesario a medidas extremas para remover el exceso de hormona circulante.

Las tionamidas son excelentes para *prevenir* la síntesis de nueva hormona. No se cuenta con presentaciones para uso intravenoso, pero se pueden administrar por vía

oral, a través de sonda nasogástrica o incluso por vía rectal. El propiltiouracilo (PTU) con una dosis inicial de 800 mgs seguida de 200 mgs. cada 4 horas y el metimazole (MTI) a razón de 20 mgs. cada 4 hs, recomendándose aquel con el que el clínico este más familiarizado. Dado que estos no inhiben la *liberación* de la hormona preformada, hay que recurrir a sus inhibidores, como son las preparaciones con yodo, que se deben dar por lo menos una hora después de la tionamida seleccionada, porque en condiciones normales estos aumentan las reservas de hormona. Se puede emplear el ácido iopánico (1 g cada 8 hs. el primer día y después 500 mg. cada doce horas), la tintura de Lugol (1786-1851) o la solución saturada de yoduro de potasio, a razón de 4 a 8 gotas cada 8 horas. Con este esquema se reducen rápidamente los niveles de hormona tiroidea y en 4 o 5 días se normalizan. Si se trata de un caso por anafilaxis inducida por yodo, es útil el carbonato de litio, a razón de 300 mg. cada 6 horas por vía oral (o sonda).

Para anular los efectos de la sobre estimulación simpática, se emplean los *beta bloqueadores*, siendo el propranolol el más empleado a dosis de 60 mgs cada 4 horas por vía oral, sin embargo hay que tomar en cuenta que tarda hasta una hora en empezar su actividad, por lo que si el caso es muy serio, podría ser conveniente una dosis de carga rápida de 0.5 mgs a 1 mg por vía endovenosa, que puede repetirse cada 15 minutos de acuerdo a los resultados. Otro bloqueador es el esmolol, pero requiere de un monitoreo muy preciso. Estas sustancias están contra indicadas en casos de insuficiencia cardíaca y en pacientes asmáticos, en los que se puede recurrir a la guanetidina (30 a 40 mg por vía oral cada 6 horas) o a la reserpina intramuscular a razón de 2.5 a 5 mgs cada 4 horas, aunque están contraindicados en casos de hipotensión. En ocasiones, para intentar acelerar la remoción del exceso hormonal, es indispensable recurrir a la plasmaféresis, hemoperfusión o hemodiálisis

La fiebre se maneja con antipiréticos, pero nunca con **salicilatos** porque interfieren con la unión proteica de T4 y T3, e incrementan las formas libres. Son muy útiles los medios físicos como bolsas de hielo, sabanas mojadas con agua helada y vaporizadores con agua fría, Dado que la deshidratación es frecuente, se administran entre 3 y 5 litros de soluciones endovenosas, siendo conveniente, para resarcir las pérdidas de glucógeno hepático, que contengan glucosa al 5% o al 10% más electrolitos, sin embargo en el anciano habrá que estar atentos para evitar la sobrecarga circulatoria.

Por último, se busca la causa desencadenante si es de otra naturaleza que no sea quirúrgica. Aunque las infecciones le pueden ocasionar, no se recomienda el empleo empírico de antibióticos. En muchas ocasiones no es posible establecer la etiología.

Como se comprende, es un cuadro para manejo en unidades de terapia intensiva.

Enfermedad de Graves (1797-1853) Basedow (1799-1854).

Esta enfermedad de naturaleza autoinmune que afecta de 15 a 50 por cada 100,000 individuos, mayoritariamente mujeres. En los países desarrollados, es la principal causa de hipertiroidismo, y se caracteriza por que un anticuerpo conocido como la *inmunoglobulina estimulante de tiroides* (IET), se une y estimula a los

receptores de la HET de los tirocitos, lo que resulta en una activación tiroidea sin oposición, que se traduce en una mayor síntesis y liberación de hormona tiroidea, en una glándula aumentada de tamaño, simétrica y no dolorosa, que histológicamente muestra infiltrado leucocitario. Cerca del 1% de los pacientes, llegan a presentar miastenia gravis, lo que indica la coexistencia de autoinmunidad hacia varios órganos.

Es más común en las zonas con mayor ingesta de yodo y muy frecuente en mujeres entre los 30 y los 40 años de edad. Existe la mayoría de las veces un componente genético, ya que casi todos los enfermos tienen antecedentes familiares de hipertiroidismo, o alguna otra enfermedad de tipo autoinmune, como la diabetes mellitus tipo 1.

En mujeres embarazadas, la IET, pasa la barrera placentaria, lo que afecta al feto sobre todo en el tercer trimestre, y predispone al neonato a presentar la enfermedad, aunque una vez que esta se elimina, vuelve a la normalidad. Podría darse el caso de que la madre este bajo tratamiento, y el cuadro estar “enmascarado” en el feto y no hacerse evidente hasta que elimine los medicamentos, lo que lleva varios días. Si no se detecta adecuadamente, la resultante puede ser retardo mental y del crecimiento.

Se ha identificado una triada característica de la enfermedad, constituida por oftalmopatía, mixedema pretibial y acropaquia, aunque no es muy frecuente que se llegue a presentar con sus tres componentes.

La oftalmopatía, es la manifestación más típica de la enfermedad de Graves, está presente entre el 30% y el 50% de los casos, y caracterizada por exoftalmos aparente, y una mirada fija muy peculiar. Este fenómeno incluye, retracción palpebral, proptosis, edema tisular, estrabismo y neuropatía óptica compresiva. Su patogénesis no se entiende del todo, aunque en general se acepta que es de naturaleza autoinmune, y participan algunos anticuerpos aún indefinidos que comprometen al tiroides y a los tejidos orbitales. Cerca del 80% de estas enfermas, tienen retracción del párpado superior, y se cree que esto obedece a la actividad simpática, que estimula la contractilidad aumentada del músculo de Müller. (1820-1864). También coexiste aumento del tejido adiposo orbital, quizás por expresión aumentada de un inductor andipogénico llamado CYR61. Se ha considerado que los mismos antígenos tiroideos se concentran en la órbita. Las alternativas terapéuticas son el empleo de dosis altas de glucocorticoides, radioterapia y descompresión quirúrgica; se han iniciado estudios clínicos empleando octreotide, pero sin resultados alentadores.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por placas de piel engrosada, generalmente en las extremidades inferiores. El mixedema pretibial es muy característico, e igualmente lo es el de volumen de los tejidos blandos de las manos y pies, con dedos en palillo de tambor, a lo que se denomina acropaquia.

La sintomatología es tan característica, que clínicamente es relativamente fácil hacer el diagnóstico, sin embargo, la prueba determinante que permite su identificación, es el aumento de la captación de yodo radiactivo en 24 hs, con una distribución difusa en toda la glándula demostrada por el gama grama.

Aún sin tratamiento a veces llega a remitir, pero también tiende a recurrir.

El manejo puede hacerse médicamente a base de drogas antitiroideas, beta bloqueadores, yodo radioactivo, o cirugía. Actualmente se tiende más al tratamiento médico, por lo menos de inicio, ya que muchos casos se resuelven entre los 12 y los 18 meses. Se emplea el PTU o metimazol, *tionamidas* que llegan a la glándula y reducen la síntesis hormonal, el PTU también inhibe la conversión periférica de T4 a T3. Son de uso habitual los beta bloqueadores, en ocasiones dexametasona, y si está disponible, el ácido iopanoico, que es un potente agente inhibidor de la desiodonización. Sin embargo no todos los pacientes aceptan tomar medicamento por tanto tiempo, o llegan a presentar reacciones secundarias.

El yodo radiactivo es muy empleado por algunos grupos, pero tiene el problema del hipotiroidismo tardío (hasta 50% después de 10 años), además desde luego, del potencial carcinogénico.

La cirugía fue durante años, el manejo preferido con tiroidectomía subtotal o total, sin embargo ha pasado a segundo término, pero sigue siendo un excelente recurso en manos expertas. Sus indicaciones son la falla de los medicamentos, la no aceptación del yodo radiactivo, casos de bocio de gran tamaño, nódulo tiroideo y oftalmopatía severa, ya que se sabe que esta se agrava más después de la administración de yodo radiactivo, que de la cirugía, después de la cual no sólo existe estabilización del problema, sino pruebas de reversión, ya que se abaten los niveles de la inmunoglobulina tiro estimulante.

En resumen, el decidirse por el empleo del yodo radiactivo, medicación antitiroidea, o cirugía, no debe ser una preferencia del grupo tratante, sino las características del paciente, analizando la severidad de la enfermedad, la edad, el tamaño del bocio y el impacto sistémico de la misma.

Es conveniente recordar que pueden estar hipertiroideos, los bebés nacidos de madres con enfermedad de Graves.

Bocio Tóxico Multinodular:

Ocasiona el 5% de los casos de hipertiroidismo, es 10 veces más frecuente en áreas con carencia de yodo, se presenta generalmente en pacientes mayores de 40 años y predomina en mujeres.

Se trata del crecimiento irregular de la glándula, llegan a ser muy grandes y se pueden confundir con cáncer. Es difícil explicar que es lo que le produce, pero seguramente es una mezcla de factores, entre otros el que algunos nódulos se vuelven autónomos. Un lóbulo generalmente está más afectado que el otro, pero ambos tienen lesiones, aunque a veces una de estas crece tanto que se llega a considerar como única. Los folículos están llenos de coloide, e incluso cuando durante la manipulación transoperatoria se abre un nódulo, este resume un material gelatinoso. Alcanzan tal tamaño que se llegan a extender hasta el mediastino superior (bocio intratorácico) y pueden comprimir las estructuras cervicales. Además del efecto estético, y el gran peligro de obstrucción de la vía aérea, pueden cursar con tirotoxicosis.

Un elemento de preocupación, es el hecho de que puede enmascarar la presencia de una lesión maligna, incluyendo el cáncer medular que llega a ser de hasta el

0.4%. El ultrasonido y la biopsia con aguja fina, coadyuvan a afinar el diagnóstico o incluso indicar ante cualquier duda, la resección.

El manejo definitivo es quirúrgico particularmente ante la inminencia de problemas obstructivos, tirotoxicosis, crecimiento acelerado y biopsia por aspiración sospechosa de malignidad. Otra poderosa indicación es el deseo del enfermo por deshacerse de la malformación (estética). La tiroidectomía total es sin duda el manejo de elección, sin embargo hay quienes recomiendan tiroidectomía subtotal, lo que quizá sólo sea aceptable en pacientes mayores de 70 años, ya que en menores, el tejido remanente puede volver a crecer y tiene tiempo suficiente para volverse a ver, sin embargo en casos en los que el daño durante la exploración quirúrgica se encuentre limitado a un solo lóbulo, podría ser aceptable la hemitiroidectomía.

Adenoma tóxico.

Parece que algunas mutaciones en el oncogene *GSP* (Gs Alfa gene) están involucrados con varias enfermedades endócrinas, entre otras del tiroides, creando una activación constitutiva de receptores de HET en ausencia de HET, lo que daría origen a la presencia de un *nódulo solitario hiperfuncionante*, al que también se le llama nódulo tiro tóxico, y el cual histológicamente está constituido por folículos llenos de coloide, uniformes y que se distingue con facilidad del tejido circunvecino normal.

Se llega a presentar en personas entre los 30 y los 40 años de edad, en promedio una década antes que el bocio multinodular, y también es más frecuente en mujeres. Al igual que en otras patologías tiroideas, hay más casos en áreas con deficiencia de yodo. La producción de hormona es autónoma, sin mediación de la HET y son la tercera causa de hipertiroidismo. A veces coinciden hasta tres nódulos en un paciente. Ya sea con uno o varios, es posible que haya un periodo asintomático o de hipertiroidismo subclínico, y que gradualmente se vayan haciendo autónomos. En general se acepta que estos producen tirotoxicosis cuando tienen entre 2.5 y 3 centímetros de diámetro. No cursan con los estigmas de la enfermedad de Graves, ni presentan anticuerpos antitiroideos, mostrándose en el gammagrama un nódulo único hiperfuncionante, con supresión del resto de la glándula (*nódulo caliente*), la captación de yodo radioactivo es normal o moderadamente elevada. En casos de más de un nódulo, se distinguen zonas “calientes” con algunas de menor captación. En ciertas ocasiones, el hipertiroidismo puede ser el resultado del infarto de un adenoma no funcionante.

En general la tirotoxicosis es más moderada, y la lesión se distingue bien a la palpación, es de contornos regulares, no pétreo, se desplaza con la deglución y no tiene soplo. El resto de la glándula no se siente.

En ocasiones de manera espontánea, quizá por necrosis, deja de funcionar y la glándula vuelve a la captación normal, identificándose entonces como un nódulo frío, lo que hace pensar que se trata de una lesión maligna. En otras hay hemorragia y entonces además de ya no estar activo, puede presentar calcificaciones en el ultrasonido, pero que no se parecen en nada a las de los cuerpos de psamoma de las lesiones cancerosas.

De inicio no hay alteraciones de las pruebas de laboratorio, sólo a medida que la hormona tiroidea aumenta, se empieza a percibir disminución de la HET sérica pero solo hasta que esta se ha suprimido totalmente, el nódulo se vuelve caliente. De seguir creciendo se llega al hipertiroidismo con elevación de las hormonas, aunque a veces T4 está normal y sólo T3 se aumenta, produciendo tirotoxicosis T3.

Muchos adenomas hiperfuncionantes, llegan al hipertiroidismo, pero muchos no, lo que genera la pregunta ¿que hacer en estas circunstancias? La respuesta más salomónica es analizar caso por caso. Si la supresión de HET se incrementa, es evidente que el nódulo se está haciendo autónomo y si llega a valores por debajo de lo normal, hay que hacer algo. Para ello se dispone del yodo radiactivo y de cirugía. Si está “estable” hay que mantener una actitud vigilante.

De acuerdo a las características de hiperfunción y la consecuente supresión del resto del parénquima, todo el *yodo radiactivo* debería irse directamente a la lesión, y bastaría con ello para resolver el problema. En realidad esto no sucede, y muchas veces el tejido sano si lo capta, por lo que con el tiempo se vuelve insuficiente. Es una buena opción si la lesión no es muy grande (menos de 3 centímetros) y si no se trata de un adolescente, sin embargo hay que seguirles de por vida.

Las características de la tumoración que está encapsulada y comprime al parénquima circunvecino, en ocasiones tienta al cirujano a efectuar solamente “enucleación” del nódulo, lo que es incorrecto, siempre debe efectuarse hemitiroidectomía. Existen riesgos quirúrgicos indudablemente por lo que la técnica debe ser depurada, y siempre hay que asegurarse que antes del procedimiento el paciente este eutiroideo. En general no requiere de mayor seguimiento después de la recuperación.

Hipertiroidismo por yodo.

Es menos frecuente y muchos pacientes, pero no todos, radican en zonas de bocio endémico y deficiencia de yodo. También se generan por el uso de medicamentos y los medios radiológicos con yodo (fenómeno de Basedow). La hiperfunción se debe a que algunas áreas de la glándula con bocio multinodular, se vuelven autónomas. Cursan con captación baja de yodo radiactivo, ya que hay una carga previa de yodo. El problema se resuelve al suspender el aporte exógeno.

Ya se mencionó el efecto hipotiroideo de la amiodarona. Particularmente en áreas con carencia, hasta el 23% de los enfermos que la reciben, presentan tirotoxicosis. Existen dos tipos de efectos tiroideos indeseables. El tipo I se debe a una *excesiva síntesis* y liberación de hormona, y son más susceptibles aquellos portadores de algún problema tiroideo, particularmente bocio multinodular. Actualmente es la primera causa de hipertiroidismo en países desarrollados ya que el medicamento se emplea mucho en cardiología. El tipo II es una *tiroiditis destructiva*, que libera mucha hormona preformada y dentro de estas, también se suman las ocasionadas por interferones e interleucina 2.

La ingesta excesiva de hormona tiroidea es causa de un cuadro de *falso hipertiroidismo*, y puede ser por error, a propósito (baja de peso) o iatrogénico. No es raro y llega a ser la causa hasta en el 16% de sujetos mayores de 55 años.

Evidentemente remite en cuanto se suspende el medicamento, o al reajustar las dosis de los suplementos hormonales necesarios.

Algunas tiroiditis, por lo menos de inicio y debido a la liberación de hormona preformada, cursan con tirotoxicosis, incluso se ha acuñado el término *Hashitoxicosis*, para describir cuadros agudos de hipertiroidismo, en niños en las etapas incipientes de la tiroiditis autoinmune crónica progresiva. La tiroiditis por administración de radioterapia cervical, o el empleo de radioisótopos para el manejo de enfermedad tiroidea, también ocasionan liberación de hormona preformada, lo que está en relación con la dosis administrada, no hay que olvidar, como ya se mencionó, que casi siempre después llegan a la hipofunción. La administración de quimioterapia coadyuvante no tiene efecto, pero si el que se haya efectuado linfografía, se trate de mujeres jóvenes, o que previamente los niveles del HET estuvieran elevados.

La fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (betaGCH) al parecer activa los receptores de HET. Eso a su vez resulta en varias posibilidades, que van desde aquellas en las que se detecta un pequeño descenso en la concentración de HET (18% de mujeres embarazadas asintomáticas), hasta la *tirotoxicosis transitoria gestacional* en cual existe elevación de T4 libre y supresión de HET.

El 60% de las mujeres con hiperémesis gravídica tienen niveles subnormales de HET (<0.4 mU/L) y el 50% tienen elevación de T4 libre, considerándose que muchos de los síntomas están asociados a los niveles de ella aunque no dependen de la misma, considerándose al estradiol como el posible responsable. Sea lo que sea, habitualmente la tirotoxicosis gestacional se resuelve por ahí de las 20 semanas de gestación. De continuar, deberán buscarse otras causas.

En casos de *enfermedad trofoblástica gestacional* con niveles muy altos de la betaGCH, se llegan a presentar también cuadros de tirotoxicosis, razón por lo que se llama *tirotoxicosis mediada por betaGCH*.

Cuando el tejido tiroideo es el principal componente de un quiste dermoide (>50%) de ovario, se le llama *struma (bocio) ovárico* y es otra causa, no muy frecuente, de tirotoxicosis.

Tirotoxicosis preoperatoria.

La tirotoxicosis preoperatoria **siempre** debe ser tratada antes de cualquier intervención, el que un paciente posoperado presente tormenta tiroidea, sin duda significa una falla de manejo. Esto se aplica también a sujetos que requieren operaciones urgentes no relacionadas con la glándula. El tipo de manejo dependerá del tiempo disponible para efectuar la preparación preoperatoria, la gravedad de la tirotoxicosis y el tratamiento previo. En general, lo que se persigue es influir en las rutas de síntesis, secreción y acción periférica de las hormonas tiroideas, para con ello corregir, hasta donde sea posible, los mecanismos homeostáticos descompensados. El manejo preferido es a base de tionamidas, pero se requieren varias semanas para volver eutiroideos a los pacientes. Siempre se emplean los bloqueadores beta, a menos que haya una contraindicación formal para su uso, ya que es muy útil su efecto, particularmente sobre el sistema cardiovascular. El yodo y otros inhibidores de la desiodinización de T4 a T3, como el ácido iopanoico y

los esteroides, son de utilidad en casos en que se requiera una preparación rápida, o que la tirotoxicosis sea muy seria. Cuando estas reglas se siguen, la cirugía (y administración de yodo radioactivo) tendrán una morbi mortalidad baja.

Enfermedad tiroidea subclínica.

El advenimiento de los “baterías” de exámenes de laboratorio, han llevado al detección por este medio de alteraciones en las cuales existe disminución o aumento de HET, T4 libre y T3 libre, de acuerdo únicamente a los parámetros de laboratorio, pero sin signos y síntomas que hagan pensar en algún problema de esta naturaleza.

El *hipotiroidismo subclínico*, se define como aquel en el que los valores séricos de la HET, se encuentran “estadísticamente” **por encima** de sus valores normales de referencia, cuando T4 libre y T3 están dentro de los límites habituales. Esto, es difícil interpretar, a menos que exista historia de enfermedad tiroidea previa, como tiroiditis de Hashimoto y sobre todo en mujeres con antecedentes familiares o personales de bocio, diabetes mellitus tipo I, o enfermedades autoinmunes, sobre todo si están embarazadas o desean estarlo.

Existe alguna evidencia, pero aún es temprano para asegurarlo, que las mujeres con hipotiroidismo subclínico tienen una frecuencia mayor de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y aumento de colesterol total, También se ha considerado que es probable que en personas mayores de ambos sexos, con hipotiroidismo subclínico sea más frecuente la enfermedad coronaria, las dislipidemias y la enfermedad arterial periférica.

Hasta el momento no hay mucho consenso sobre que hacer, lo lógico es seguir de cerca de los enfermos y en caso de sospecha clínica, quizás iniciar un tratamiento temporal con levo tiroxina, y sólo continuarla si existe un beneficio palpable.

El *hipertiroidismo subclínico* se define como aquel en el que los valores de HET **son bajos** a pesar de que los de T4 y T3 estén bien.

Se ha asociado con enfermedad de Graves en remisión, en menor proporción con bocio multinodular, y a sobredosis de hormona tiroidea (levo tiroxina). Los niveles de HET también podrían estar bajos por recuperación tardía de la hipófisis después de hipertiroidismo tratado, embarazo o la administración de dopamina o dobutamina. Curiosamente parece ser menos frecuente que el hipotiroidismo subclínico y sólo unas cuantas personas evolucionan a un cuadro florido.

Desde luego, la importancia de su interpretación adecuada, radica en que podría ser causa de problemas de osteoporosis y cardíacos como taquicardia supraventricular y taquiarritmias, particularmente fibrilación auricular. La principal preocupación es que evolucione a un cuadro florido. Un complemento para la evaluación adecuada es la CYR con gamagrama, ya que pueden ayudar a identificar hipertiroidismo endógeno.

Podría darse el caso de que la HET este baja, y que T4 este bien pero este elevada la T3 libre, de ser así, entonces se está ante un caso de toxicosis T3 y debe ser manejada como los demás casos de tirotoxicosis. En casos de que sólo los niveles de HET estén bajos, habrá que seguir al sujeto de cerca y repetir las mediciones periódicamente. Cada paciente debe ser manejado individualmente, ya

que aunque existen algunas recomendaciones por grupos de expertos, aún falta información para establecer guías específicas.

Nódulos tiroideos y cáncer.

Nódulos.

Constituyen un problema clínico con una prevalencia de los palpables de 4% a 7% en la población en general, siendo más comunes en áreas con deficiencia de yodo. En los últimos años, la frecuencia se ha incrementado considerablemente, porque ahora a través de las técnicas modernas de imagen y el ultrasonido, es factible encontrarlos “incidentalmente”, lo que en algunos grupos ha incrementado la prevalencia hasta el 27%. Al igual que otras patologías, también son más frecuentes en mujeres (6.4%) que en hombres (1.6%). Otra asociación perfectamente identificada, es el antecedente de radiaciones aplicadas a la cabeza y cuello, en cuyos grupos la frecuencia es del 10% al 40%, y su aparición se da entre cinco y treinta años después del tratamiento.

La gran mayoría de los nódulos que se encuentran en la cara anterior del cuello, son de origen tiroideo y entre ellos se incluyen lesiones benignas, carcinomas, metástasis, o masas de origen inflamatorio. También pueden ser aumentos de tamaño “compensadores”, como sucede con la hipertrofia, por cierto no muy común de un lóbulo después de hemitiroidectomía, o en casos de hemiagenesia.

La *evaluación clínica* de estas lesiones es primordial, y evidentemente requiere de un interrogatorio cuidadoso, con énfasis en antecedentes familiares, características de la voz y conocimiento del área geográfica de donde proceden los enfermos. La exploración física, *debe* incluir palpación muy cuidadosa de la glándula, tomando nota de la consistencia, tamaño y grado de fijación nodular. Es conveniente pedir al paciente que degluta para juzgar el desplazamiento, y después de ello, con igual detenimiento explorar las zonas de drenaje linfático en búsqueda de linfadenopatía.

Los nódulos, pueden ser palpables o no, solitarios o múltiples, sintomáticos o asintomáticos, difusos o localizados, lisos o nodulares, doloroso o indoloros, blandos o duros, fijos o móviles y de crecimiento lento o rápido. Rara vez dan síntomas, y en su inmensa mayoría son detectados por el enfermo, o alguien que le hace la observación al paciente de que tiene “un tumor” en el cuello. A veces los encuentra un *buen* médico, cuando atiende al enfermo por otra causa. Ya se mencionó, el incremento que ha ocasionado el ultrasonido empleado para el estudio de otras estructuras cervicales. Algunos pacientes están roncos e hipo o hipertiroideos. En relación a los malignos, hay que tener presente que entre 2% y el 10% de los enfermos, ya tienen metástasis a distancia cuando se efectúa el diagnóstico (2/3 al pulmón y 1/4 a los huesos). El 50% de los niños tienen metástasis linfáticas.

La *evaluación por laboratorio* es indispensable. Aunque la mayoría de los nódulos cursan con eutiroidismo, el primer paso debe ser la determinación de HET, la cual de ser normal confirma ese estado, si está suprimida, se sugiere que puede ser funcionante y autónomo, y se debe proceder a la evaluación integral, incluyendo el gammagrama que permite confirmar su “temperatura gamagráfica”. Cuando la HET

está alta, se debe pensar en hipotiroidismo subclínico. Por lo menos de inicio, no son necesarias determinaciones de tiro globulina o anticuerpos tiroideos. En casos de sospecha por el antecedente familiar de tumores medulares, o de la asociación del nódulo con otro componente de síndrome de *neoplasia endócrina múltiple tipo 2* (NEM2), es conveniente cuantificar *calcitonina*, aunque hay que recordar que puede estar elevada en la tiroiditis de Hashimoto.

La *aspiración con aguja fina* (AAF) definitivamente ha revolucionado el manejo de este problema, y desde luego es el mejor recurso para distinguir entre patología benigna y maligna para disminuir el número de exploraciones de cuello, pero garantizando que la mayoría de las piezas quirúrgicas serán positivas a cáncer. El hecho de que no haya experiencia en la toma y la interpretación en algunos grupos, no justifica que se haya pospuesto su empleo, y se sigan manejados de manera “agresiva”, a muchas lesiones benignas que por cierto son la mayoría (entre 74% y 69% contra el 4% de malignas). El patólogo debe reportar la suficiencia de la muestra, celularidad, atipias y artefactos, considerándose adecuado el espécimen, cuando existen por lo menos 6 grupos de células bien preservadas de por lo menos 10 células cada uno. En casos de que una segunda muestra sea insuficiente, habrá que recurrir a la biopsia guiada por ultrasonido (BGU). En caso de una masa quística, la citología desde luego es indispensable, pero si recurre, no se colapsa totalmente y/o el ultrasonido revela zonas sólidas, la BGU es fundamental. Se considera que la certeza del procedimiento es de entre el 92% y el 95% con una gran sensibilidad y especificidad (93%-96%) con un promedio de 0.8% al 9% de falsas positivas y falsas negativas de menos del 5%.

Los resultados se reportan como benignos, sospechosos o malignos, efectuándose cirugía en base a los dos últimos. Para los casos reportados como benignos, se pueden o no suprimir con tiroxina y repetir la biopsia entre 6 meses y 3 años.

El ultrasonido se ha vuelto muy popular, y además los equipos modernos de alta frecuencia, son tan eficaces que permiten detectar lesiones nodulares de 2mm. Hacen posible, además de la detección, valorar su tamaño y composición (sólido, quístico o mixto). Su empleo ha abierto terrenos antes no conocidos, como por ejemplo el hallazgo circunstancial cuando se efectúa evaluación de las carótidas con Doppler (16%), o cuando se encuentra otro pequeño al estudiar uno palpable. Así mismo, ha permitido identificar datos “preocupantes por ultrasonido”, como la marcada hipoecogenicidad, vascularidad intranodular, halo incompleto periférico, márgenes irregulares, microcalcificación central y adenopatía cervical. Sin embargo su empleo rutinario aún no es universalmente aceptado, pero indudablemente el clínico debe recurrir a él como guía para la toma de biopsia con aguja fina, o en su caso aspiración de nódulos y quistes pequeños. También es muy útil para darle seguimiento al tamaño después de iniciar supresión con tiroxina, así como a los casos sometidos a tiroidectomía por cáncer y aquellos con incidentalomas.

La tomografía computada y la resonancia magnética, tienen una alta sensibilidad para la detección, y son particularmente útiles para identificar tejido tiroideo, en el mediastino o detrás de la traquea, así como tener una idea de la extensión de la

invasión extraglandular incluyendo compromiso vascular. Habrá que tener en cuenta que el material de contraste para la tomografía contiene yodo, lo que obligaría a tener que esperar varias semanas para emplear radioisótopos.

El empleo de *radioisótopos* era rutinario antes de que se contara con la AAF, utilizando yodo 123 y 131 o tecnecio. El yodo 123 se prefiere por la baja radiación y lo corto de su vida media, sin embargo el tecnecio requiere de menos tiempo para efectuar el rastreo. La diferencia entre la captación de la lesión en relación al resto del parénquima, han sido la base de esta técnica, de tal manera que el “caliente” o autónomo es aquel en el que se concentra más isótopo en relación al tejido circundante. Entre el 5% y el 10% lo hacen, son calientes y rara vez son malignos. Entre el 10% y el 15% son “tibios” porque captan el radioisótopo con la misma intensidad que el resto del parénquima, el riesgo de que sean malignos es de menos del 10%. Los “fríos” son de nula captación o en su caso muy disminuidos en relación al resto de la glándula. De ellos entre el 10% y el 20% pueden ser malignos. Se recomienda recurrir a estos métodos de imagen, cuando por ejemplo la biopsia muestra patrón microfolicular, que de ser “caliente” no requiere cirugía. También se puede evaluar el bocio multinodular y un nódulo suprimido por HET. Es útil cuando ocasionalmente no haya quien tome la biopsia, o para evaluar a un paciente con bocio multinodular en el que se requiere descartar áreas autónomas. Resulta de gran apoyo para detectar remanentes tiroideos después de la cirugía, así como recurrencias o metástasis a distancia después de la misma.

Actualmente es difícil que un nódulo detectado no sea objeto de estudio, eso ha permitido seguirles a algunos grupos, los que han encontrado que la mayoría disminuyen de tamaño o dejan de palparse, y sólo el 13% aumenta de tamaño, particularmente aquellos sólidos desde el inicio, que por cierto tienen tendencia a hacerlo más durante el embarazo. Muchos quistes o se hacen pequeños o desaparecen. ¡Atención! Cuando crece rápidamente *sin* dolor muy probablemente es cancerosa, si duele, podría deberse a hemorragia dentro de la lesión. En ocasiones, los adenomas progresan a carcinoma, sobre todo en el bocio asociado a hipotiroidismo congénito, sin embargo la mayoría permanecen benignos desde el inicio.

Los *nódulos fríos*, se consideran como una zona del parénquima tiroideo incapaz de introducir yodo hacia su interior, lo que sugiere la posibilidad de que se trate de un defecto de transportación. Algunos no tienen peroxidasa, y en otros podrían existir mutaciones de algunas enzimas relacionadas con el metabolismo del yodo.

En los *nódulos calientes* y en los autónomos, podría haber activación de mutaciones genéticas que codifican las dos proteínas de la cascada de estimulación de la HET, particularmente sobre la proteína G de sus receptores.

Los estudios moleculares en los casos de *bocio multinodular* tanto de su variante endémica como no endémica, han encontrado que son poli o monoclonales, en los cuales existe un crecimiento no uniforme de ciertos grupos celulares en donde interviene la HET, IGF1, la HC, otros factores de crecimiento, así como la deficiencia de yodo y la acción de sustancias bocígenas.

En los *carcinomas* y los *adenomas*, se han identificado mutaciones en los proto oncogenes H-RAS, K-RAS, N-RAS

Los *quistes simples* tienen una cubierta interior de células epiteliales benignas, algunos sin embargo son mixtos, coexistiendo elementos quísticos y sólidos, seguramente como resultado de la degeneración de un adenoma. Se considera que entre el 2% y el 4% pueden ser malignos, y en ellos el carcinoma papilar es el más frecuente. Si el contenido es hemorrágico o rosado hay que sospechar malignidad. Cuando la muestra es negra o café oscuro, probablemente se deba a hemorragia antigua, cuando es clara y acuosa, debe sospecharse de origen paratiroideo, la de color paja deriva de adenomas benignos, y cuando es café amarillenta y espesa seguramente se trata de coloide.

Como se señaló, el 50% desaparecen con la aspiración, si recurren varias veces, deben extirparse. En algunos sitios, se esclerosan con etanol, aunque esto puede ocasionar dolor local o lesión del recurrente.

El *embarazo* se ha relacionado con la aparición de nódulos nuevos y aumento del tamaño de los existentes. También tienden a ser más frecuentes a medida que las mujeres envejecen así como con el incremento de la paridad. Las pacientes entre los 36 y los 50 años de edad que no se embarazaron, tienen una prevalencia de 9.4%, en contraste con aquellas que tuvieron una o más gestaciones, que la tienen de 25%.

Cáncer.

Su frecuencia varía de entre 1.2 a 10 por 10,000 pacientes, dependiendo del área geográfica, grupo étnico y antecedente de exposición a radiación. En autopsias se ha demostrado una prevalencia de 0.01% a 2.7%, encontrándose focos microscópicos de neoplasia maligna en el 8% de las necropsias en adultos, sin embargo en general la mortalidad es baja siendo en promedio de 6 por millón. Se presenta más en mujeres con una proporción de 2.5 contra 1 en varones, y es la octava neoplasia en ese género.

Es posible que existan algunas causas genéticas que condicionan su aparición. La activación de los receptores de la tirosina quinasa (RET/PTC) transforma, quizá por ampliación genética, a las células foliculares en cáncer papilar. El oncogene MET está sobre expresado en el 70% de los papilares y los pobremente diferenciados. El medular tiene las variedades esporádicas, y la asociada a los tipos 2A y 2B de la neoplasia endócrina múltiple (NEM). Otro factor que puede explicar porque es más frecuente en mujeres, es la expresión de receptores estrogénicos en el epitelio tiroideo. Es posible que en un futuro cercano, sea posible afinar diagnósticos difíciles, estudiando miles de genes y su expresión, ya sea empleando muestras pequeñas de tejidos o de células, para con ellos poder detectar la progresión de un tumor e identificar posibles blancos, para orientar el tratamiento.

Actualmente es posible detectar la expresión de genes específicos del tiroideo, como los de la tirotropina y la tiro globulina. En sujetos con nódulos tiroideos, de encontrarse células circulantes en la sangre que les expresen, podrían ser considerados como portadores sospechosos de cáncer, de no hacerlo el nódulo probablemente sea benigno. Igualmente esto, podría permitir identificar recurrencias o bien ser un complemento a la AAF, particularmente en esos casos en donde estas sean indeterminadas, por ejemplo debido a que algunos cánceres

foliculares o variantes foliculares de una neoplasia papilar, son a veces muy difíciles de distinguir, únicamente por citología, de adenomas foliculares.

Las variedades papilar y folicular son las más frecuentes y las que tienen mejor supervivencia a 10 años (98% y 92% respectivamente). El anaplásico es menos común y la supervivencia es de sólo 13% a 10 años. El medular, en esencia “no es tiroideo”, ya que las células de donde provienen son las C que secretan calcitonina, y que como ya se mencionó sólo se encuentran en el tercio superior de los lóbulos, este tumor constituye sólo el 5% de todos los carcinomas de la glándula.

Las manifestaciones clínicas son variadas, y van desde un nódulo asintomático, a la invasión de los tejidos locales ocasionando disfagia y disfonía, adenopatía cervical o metástasis pulmonares u óseas. Siempre se debe sospechar, si un solo nódulo frío aparece en un hombre menor de 15 o mayor de 45 años, eutiroideo que ha recibido radioterapia céfalo cervical en la adolescencia, y con parientes consanguíneos con problemas semejantes, o tiroideos en general. El término “microcarcinoma tiroideo” se emplea para designar a las lesiones menores de un centímetro de diámetro y sin metástasis.

Se debe insistir, en que la mayoría (98%) de los pacientes sometidos a cirugía, deben tener el diagnóstico histológico preoperatorio, así como conocerse tipo y grado de diferenciación. A todos se debe efectuar ultrasonido cervical para planear la extensión del procedimiento, ya que al permitir localizar metástasis, orienta a su remoción, evitando que se detecten después de la cirugía y/o sean interpretadas como recurrencias tumorales.

El objetivo del manejo es aplicar aquel con el que obtengan mejores resultados, que proporcionen mejor calidad de vida y tengan menos complicaciones.

La cirugía es sin duda el mejor recurso terapéutico de los bien diferenciados, sin embargo quizá exista alguna controversia entre la magnitud de la tiroidectomía, la cual puede ser siempre “total” o “menos que total” asociada, de existir compromiso linfático, a disección regional de cuello. Los que apoyan la parcial, recomiendan, si la lesión es menor de un centímetro, lobectomía y resección del istmo, y aceptan la total únicamente para casos de tumores grandes (<4 cms) y/o extensión extraglandular. De cualquier forma si algún tejido queda, este debe ser destruido con yodo radiactivo.

Cuatro a seis semanas después, habrá que efectuar rastreo corporal entre 48 y 72 horas después de la administración de yodo 131, el cual de demostrar tejido residual o metástasis, obliga a repetir el yodo radioactivo en cantidades suficientes para su eliminación. Se continúa con supresión médica de HET, precisamente para eliminar toda posibilidad de que esta estimule nuevamente crecimiento tumoral y para controlar el hipotiroidismo resultante del manejo. A largo plazo, particularmente durante los primeros tres años es obligada la determinación de tiro globulina, ultrasonido cervical y gammagrafía. Si los niveles de tiro globulina están bajos, lo más seguro es que no haya metástasis o actividad tumoral. Igualmente es conveniente determinar rutinariamente anticuerpos antitiroglobulina. Hay que recordar que el escaneo tiroideo se hace después de la suspensión de la tiroxina. El advenimiento de la HET recombinante abre un campo promisorio. En algunos casos de metástasis a distancia, se puede recurrir a “metastectomía” o al empleo de

radiaciones externas. El ultrasonido de cuello también ayuda para la evaluación a largo plazo, ya que además de identificar las recurrencias, orienta a la biopsia con aguja fina.

Para tumores invasores se requiere manejo oncológico individualizado, aunque en general existen dos principios, básicos, el primero que es el de liberar estructuras vitales comprometidas como la traquea y el esófago, y el segundo que es el de extirpar tanto tumor como se pueda y los linfáticos que sean accesibles.

Sólo el 0.22% de los *niños* entre 9 y 16 años presentan nódulos, sin embargo la frecuencia de malignidad en ellos es bastante alta (18% al 21%) lo que obliga a un manejo agresivo. Son más frecuentes los papilares (85% al 90%) los que también se llegan a detectar en quistes tiroglosos. Los medulares siguen en frecuencia (5%) y los foliculares son casi inexistentes. En muchos de estos infantiles, cuando se diagnostican, ya presentan adenopatía cervical y metástasis pulmonares. Se deben manejar con historia clínica completa, pruebas de función tiroidea, AAF fina, ultrasonido, placas de tórax, etc. El manejo quirúrgico es semejante al de los adultos.

Sólo entre el 3% y el 5% de los tumores tiroideos son *medulares*, y se originan como ya se mencionó de las células T de la cresta neural. Son tumores que secretan varias proteínas además de la calcitonina, entre las que se encuentran corticotropina, antígeno carcinoembrionario, histamina y péptidos vaso activos. La calcitonina es la más importante, de hecho sirve como marcador tumoral, y sus niveles en sangre están íntimamente relacionados con el tamaño de estas lesiones, particularmente en los casos familiares, sin embargo el clínico debe trabajar estrechamente con el laboratorio, ya que existen algunas limitaciones técnicas para garantizar la certeza de los resultados, sobre todo en pacientes en los que existe duda si existe tumor residual o metástasis. Igualmente es conveniente recordar que sus niveles pueden estar alterados en pacientes en hemodiálisis crónica, además de ser secretada "ectópicamente" por insulinomas, VIPomas, tumores pulmonares y estar elevada en sujetos con quemaduras, síndrome tóxico y quemaduras por inhalación.

Si bien es cierto que la calcitonina baja los niveles de calcio, estos no se encuentran disminuidos, porque la hipocalcemia resultante ocasiona incremento en la secreción de paratohormona.

Existen dos variedades de carcinoma medular, una en la cual este tumor es componente del síndrome de NEM tipo 2^a, y la esporádica en donde este es la única lesión.

La forma esporádica, tiende a presentarse típicamente en pacientes cercanos a los 55 años de edad, cuando se les descubre están más avanzados, el 80% ya dieron metástasis linfáticas y el 20% más allá del cuello, principalmente a huesos, hígado y pulmón.

Se presentan como nódulos blanco-grisáceos firmes, ocasionalmente rosados, de consistencia arenosa debido a calcificaciones. Básicamente contienen células plasmacitoides y en huso y tienen un estroma amiloideo. Generalmente son bien circunscritos pero no encapsulados.

El diagnóstico se hace con la AAF y algunos grupos también determinan niveles séricos de calcitonina, pero esto no es universal por la rareza del problema.

La evolución es difícil de prever, algunos pacientes viven mucho tiempo aún con metástasis a distancia, otros fallecen a los pocos años del diagnóstico. La mortalidad está relacionada con la edad del enfermo al momento de descubrirle, así como con los hallazgos quirúrgicos incluyendo tamaño, invasión local, compromiso linfático, metástasis distantes y tipo de cirugía requerida. En general la mortalidad es del 75% a los 10 años, pero el 33% muere a los cinco años, cuando se asocia a diarrea, dolor óseo, bochornos y metástasis múltiples.

El único tratamiento es la cirugía, siendo la tiroidectomía total lo mínimo que se debe hacer, asociada a disección central del cuello, la cual si se han identificado ganglios, se debe extender al lado comprometido, ya que la disección radical modificada, en general ha dado buenos resultados. Ya mencionamos que la determinación de calcitonina sérica es de utilidad pero que es posible que haya errores, sobre todo porque sus niveles bajos no descartan la presencia de metástasis. La radiación puede ser de utilidad para erradicar pequeños focos residuales y lograr remisión de las metástasis ganglionares ipsilaterales. La quimioterapia ha sido por demás desilusionante.

El *carcinoma anaplástico* representa menos del 2% de los tumores malignos del tiroides. Algunos estudios le han asociado a mutación del gen p53 y a alteraciones en el número de receptores al factor de crecimiento B, pero esto aún no es concluyente. Característicamente es muy agresivo, de crecimiento rápido e invasión local grave, los pacientes sucumben en promedio, dentro de los primeros seis meses consecutivos al diagnóstico. Es más común en el anciano, en quienes se presentan con datos clínicos de invasión periférica como es ronquera, disfagia y a veces disnea. La mayoría en ese momento, ya tienen metástasis pulmonares y óseas. El tejido tiroideo normal, está literalmente reemplazado por células malignas. Realmente es poco lo que se puede hacer por los enfermos, en general se recurre a una combinación de cirugía, radiaciones y quimioterapia pero con poco éxito.

El *carcinoma escamo celular primario* es raro, (<1%) y se debe diferenciar de las metástasis provenientes de las vías áreas o el tubo digestivo. Podría originarse a partir de la metaplasia de células foliculares o papilares del tiroides. En ellos son muy característicos la presencia de queratina y los nidos de células pleomorfas. También son muy agresivos y se comportan como el anaplástico, los pacientes mueren antes de un año.

El *linfoma primario*, es menos raro (1% al 6%); constituyen el 1% de todos los linfomas. Desde luego llama mucho la atención que exista en esta localización ya que la glándula no tiene tejido linfoide, de tal manera que este debe llegar ahí por alteraciones patológicas como la tiroiditis autoinmune de Hashimoto, la cual por cierto antecede hasta el 85% de los casos de linfoma tiroideo. Es preponderante en las mujeres entre la sexta y séptima década de la vida; en ellas se presenta una masa de crecimiento lento, aunque en ocasiones llega a hacerlo rápidamente, con datos compresivos sobre las estructuras cervicales. Pueden estar eutiroideas, pero al igual que la tiroiditis, llega a ser hipo o hipertiroideas; muchos tienen anticuerpos antitiroideos. La gran mayoría son de células B, aunque quizá exista alguno de T. Histológicamente hay tres variedades, el difuso de células B, el de tejido linfoide asociado a mucosas (TJAM), y el de células foliculares. Para hacer el diagnóstico

adecuado se requiere de biopsia con aguja (no aspiración) o cirugía abierta. Sólo el 80% de las AAF son de certeza, aunque si una paciente previamente había sido diagnosticada por este método como portadora de tiroiditis, entonces la correlación es servible. La tomografía computada es muy útil para la estadificación y la resonancia nuclear lo es para detectar invasión muscular. En las lesiones localizadas, la cirugía puede ser la solución, sin embargo en general se recomienda la radiación y quimioterapia.

Los *sarcomas* son bastante raros y se llegan a confundir con el carcinoma anaplásico. Se han descrito liposarcomas, angiosarcomas, leiomiomas y sarcomas dendríticos. Su manejo es primordialmente quirúrgico, removiendo todo el tejido posible asociado a resección de cuello. De acuerdo con el resultado histológico, basado en la diseminación extracapsular, mitosis abundantes, pleomorfismo nuclear importante, o imposibilidad de resección satisfactoria, se recomienda radioterapia y a veces quimioterapia.

Las *metástasis intratiroides* de cánceres extratiroides, representan entre el 1.4% y el 2.5% de los tumores clínicos de la glándula, excluyendo a aquellos provenientes de lesiones primarias contiguas de la cabeza y el cuello. En autopsias, hasta el 24% de los sujetos muertos por cáncer diseminado tienen lesiones en este sitio, siendo las más comunes las secundarias al carcinoma de células claras del riñón, seguidas de las de bronquio y de la mama, y en menor proporción los provenientes del aparato digestivo, de los músculos estriados y de la piel (melanoma). La mayoría son eutiroides, aunque se llegan a encontrar cuadros de “tirotoxicosis destructiva”. Hay que manejarlos de acuerdo a cada caso en particular, sin embargo el abordaje diagnóstico es igual que el de cualquier nódulo.

Paratiroides.

“La lucha por saber, es uno de los dramas más excitantes de la historia, todo aquel que ha tratado de aprender algo, ha sido en cierta medida actor del mismo”

RR. Powel

Owen (1804-1892) describió en 1850 la presencia de, “*un cuerpo glandular, pequeño, compacto que está unido a la tiroides donde salen sus venas*” en un . . . ¡rinoceronte! Años después en 1880 Sandström (1852-1889), les denominó “*glándulas paratiroides*” describiéndolas en varios mamíferos, incluyendo los cadáveres de humanos. Actualmente sabemos que existen en la mayoría de las especies; habitualmente son cuatro, aunque la rata y el ratón sólo tienen dos.

Se originan en las terceras (inferiores) bolsas faríngeas embrionarias, de cuyo endodermo también se deriva el timo y de la cuartas (superiores), de cuyo endodermo también se derivan las células C tiroideas (productoras de calcitonina). Las superiores (cuartas) emigran a la cara posterior del tiroides, colocándose a la altura de la articulación crico-tiroidea, y son las que respetan más su localización anatómica (80%), a un centímetro más arriba de la intersección del nervio recurrente con la arteria tiroidea inferior. Las inferiores (terceras), son más variables en ubicación debido a su larga migración, junto con el timo y la porción inferior del

tiroides. Entre el 45% y el 61% se localizan por fuera o atrás del polo inferior del lóbulo, por debajo del cruzamiento de la arteria tiroidea inferior y el recurrente.

Hasta el 16% de los sujetos sometidos a exploración de cuello tienen glándulas ectópicas. Las *inferiores*, son las más afectadas (62%); el 30% son intratímicas, 22% se ubican en el mediastino antero superior, 22% están intratiroideas, 17% dentro del ligamento tirotímico y 9% submandibulares. Las *superiores* varían menos (38%), 43% son retroesofágicas, 22% están en el mediastino postero superior, 14% son intratiroideas, 7% se hallan dentro de la vaina carotídea y 7% son paraesofágicas. Algunos pacientes, carecen de dos y a veces hasta tres. Su irrigación depende principalmente de la tiroidea inferior aunque la superior participa en más o menos medida.

La apariencia y peso pueden variar dentro de los límites normales, y esto tiene una muy particular importancia en el abordaje quirúrgico para el manejo del hiperparatiroidismo, ya que durante la intervención se deben distinguir las glándulas sin patología, de las que tienen hiperplasia y de los adenomas. Se aprecian como cuatro “frijolitos” amarillentos o café caramelo, y el cirujano debe familiarizarse viendo muchos especímenes. El peso de cada una oscila entre los 18mgs hasta los 100mgs aunque en general se acepta que en promedio es de unos 40mgs.

Las células predominantes son las llamadas *principales*, las que contienen glucógeno y gránulos que secretan *hormona paratiroidea* (HPT), siendo extraordinariamente abundantes en la niñez. Otras un poco más grandes pero menos abundantes que las anteriores, son las *oxifílicas*, y casi no tienen gránulos. Con los años, en las glándulas, se incrementa la presencia de grasa, la que es más abundante en obesos.

Tienen como función mantener la homeostasis del calcio extracelular lo cual se hace mediante su variedad iónica (CaI) a través del *receptor sensible a Ca* (RSCa) o proteína-G transmembrana, que responde en segundos a la disminución de los niveles séricos, estimulando la secreción de HPT la que moviliza desde los huesos, por estimulación osteoclastica, al Ca requerido para reestablecer el balance. La HPT es un péptido de 84 amino ácidos, con una vida media de tres a cinco minutos, que se metaboliza rápidamente en el hígado y los riñones. El RSCa, también se expresa en los túbulos renales en donde regula la excreción del Ca.

El calcio se controla con gran eficacia, y sin grandes variaciones en su concentración, por medio de la HPT, no sólo movilizándose del hueso e incrementándose la reabsorción renal (con lo que se conserva Ca libre), sino por la transformación de la 25-hidroxivitamina D 3 producida en el hígado a 1,25 dihidroxivitamina D3, que estimula la absorción intestinal de Ca y fosfato, proceso en el que también interviene la HPT. Es conveniente recordar que el Ca, circula en tres formas, una unido a la proteína, otra en forma iónica y otra a manera de fracciones queladas (Gr. *chele* = garra).

Otras causas comunes de hipercalcemia, además del hiperparatiroidismo, son cáncer, enfermedades granulomatosas, tirotoxicosis, hipervitaminosis D y A, inmovilización prolongada y la variedad familiar hipocalciúrica que es alteración hereditaria, autosómica dominante benigna, que cursa con baja excreción urinaria de Ca y niveles de HPT ligeramente elevados.

La mayor parte de los enfermos con hipercalcemia, presentan datos como nefrolitiasis, poliuria y sed, debilidad, constipación, anorexia, náusea, vómitos, arritmias, hipertensión, depresión, sicosis y obnubilación.

Las alteraciones funcionales de las paratiroides, se manifiestan por exceso (hiperparatiroidismo) y carencia (hipoparatiroidismo), a lo que se suman las lesiones tumorales benignas y malignas las que generalmente, a diferencia de las tiroideas, cursan con hiperfunción.

Hiperparatiroidismo. (HP)

Existen las formas denominadas *primaria* por excesiva producción de HPT, *secundaria* en un ambiente de hipocalcemia o deficiencia de vitamina D que “disparan” la secreción de HPT, y *terciaria* descrita en 1963, como característica de la insuficiencia renal, en donde las glándulas hipersecretan HPT autónomamente en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de larga evolución.

Hiperparatiroidismo primario. (HPp)

Es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios. Es ocasionada por secreción inadecuada de HPT, pudiendo ser de variedad esporádica o familiar. Actualmente se acepta una frecuencia de 2 a 8 por 10,000 habitantes.

Se debe a una alteración en la retroalimentación entre los niveles de calcio y la secreción de HPT, y sigue siendo un enigma el porque las células paratiroides pierden su sensibilidad al calcio, sin embargo existe alguna evidencia del aumento de los niveles de la proteína ciclina D1 en el 20% de los adenomas, así como la pérdida de la función de un gen supresor de tumor, sobre todo en el síndrome de neoplasia endócrina múltiple 1 (NEM 1). Otra causa sería la mutación del gen del receptor del calcio de las células principales, y los casos de hiperparatiroidismo neonatal grave, probablemente sean consecuencia de algunas mutaciones homocigotas que inactivan a este gen, lo que lleva a un cuadro gravísimo de hipercalcemia descontrolada.

El 85% de los casos son consecuencia de un solo adenoma en alguna de las glándulas, el 15 % restante es ocasionado por hiperplasia de todas las glándulas, la que puede ser esporádica, o asociada a los síndromes tipo uno y dos de neoplasia endócrina múltiple (NEM), Ocasionalmente se debe a adenomas localizados en algunas o en todas ellas. Sólo entre el 0.5% a 1% se asocia a malignidad. A veces, existe el antecedente de radiaciones cervicales y manejo con litio, aunque este último ya se haya suspendido.

A partir de 1970, al empezarse a popularizar los autoanalizadores multicanal, que permiten efectuar perfiles de laboratorios con gran facilidad, se pudieron detectar pacientes con hiperparatiroidismo asintomáticos, incrementándose entre cuatro y cinco veces más el número de casos totales. Actualmente se sabe con bastante certeza que es un problema que afecta más a sujetos de 50 años y sobre todo mayores de 65 años. Uno para cada mil pacientes son varones y tres de cada mil son mujeres, la mayoría posmenopáusicas. Desde luego esto no elimina la posibilidad que se encuentren en pacientes de todas las edades, incluyendo mujeres embarazadas.

El cuadro clínico florido de las complicaciones de la osteítis fibrosa quística, la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis, cada día es más raro ya que el diagnóstico como se señaló se hace en etapas iniciales. En consecuencia, actualmente se consideran dos tipos de HPP, uno *asintomático* (HPPA) y otro *sintomático* (HPPS)

Hiperparatiroidismo asintomático. (HPPA)

La definición de **asintomático** aún ocasiona cierta controversia, ya que podrían coexistir algunas manifestaciones clínicas como hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, calcificación valvular o miocárdica, úlcera péptica, pancreatitis, gota o pseudo gota, anemia normocítica normocrómica, debilidad, astenia, adinamia, alteraciones cognoscitivas e incluso depresión, ninguno de los cuales son típicos de hipercalcemia, pero que sin embargo obligan a pensar si realmente se trata de sujetos asintomáticos. Actualmente, sólo en ausencia de compromiso óseo, renal o neuromuscular los pacientes con el perfil bioquímico, son catalogados como portadores de esta variedad.

En la mayoría de estos casos, los niveles séricos están habitualmente, hasta un mg/dl más altos que los normales (12 mg/dl), siendo los que más se detectan en los países desarrollados, en los cuales además de los recursos tecnológicos para diagnóstico, son raros los casos de deficiencia de vitamina D. Se empiezan a identificar más y más pacientes con el problema, no sólo asintomáticos, sino **normo calcémicos**, pero con niveles elevados de HPT, como es el caso de los que asisten para evaluación de osteopenia y osteoporosis, en los que convincentemente se ha excluido toda posibilidad de hiperparatiroidismo secundario. Si se detectan en este estadio, literalmente se está en presencia de una variedad llamada *inicial o incipiente*.

Evidentemente es un diagnóstico de laboratorio, con las características bioquímicas de elevación de HPT e hipercalcemia discreta. Existen las variedades de HPT baja con Ca elevado y la de Ca bajo con HPT alta. El fósforo está cercano a los niveles bajos, y hasta el 30% son francamente inferiores. La fosfatasa alcalina llega a estar elevada. Entre el 25% y el 35% de los pacientes presentan elevación en la excreción de Ca urinario.

La mayoría no tienen alteraciones óseas a los rayos X, aunque la **densitometría** es muy útil para detectar cambios en la masa ósea y la desmineralización de la corteza, sobre todo en el antebrazo en donde el cubito y el radio son ricos en hueso cortical, a diferencia de las vértebras en donde el hueso esponjoso está más o menos bien preservado. En los huesos de la cadera los cambios son intermedios en relación a los encontrados en el antebrazo y la columna vertebral, ya que su composición normal es una mezcla equivalente de elementos óseos compactos y esponjosos.

La forma definitiva de establecer el diagnóstico es la determinación de HPT: "**Hipercalcemia+niveles altos de HPT=hiperparatiroidismo**". Lo mismo se aplica para la hipercalcemia con niveles intermedios o altos de HPT pero aún dentro de los límites normales, ya que en condiciones habituales, la hipercalcemia debe suprimir los niveles de HPT.

El laboratorio es contundente, sobre todo con los recursos actuales de análisis inmunoradiométricos (IRMA), por medio de los cuales se detecta la molécula completa de HPT (1-84), sin embargo hay que tener en cuenta que debe excluirse

que la elevación de HPT y la hipercalcemia, no se deba al empleo de litio, tiazidas (diuréticos) o vitamina D. Para descartarlo, basta con suspender los medicamentos y repetir lo exámenes dos o tres meses después. Algunas otras alteraciones que deben hacer pensar en el diagnóstico, son niveles bajos de fósforo sérico, cifras elevadas o en niveles altos normales de excreción de Ca urinario, cifras normales de 25-hidroxivitamina D y la elevación discreta de la 1,25-dihidroxivitamina D.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial, con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna, una alteración autosómica dominante de los receptores de Ca.

Aunque como se verá más adelante, para considerar HPPS se requieren cambios anatomopatológicos específicos, actualmente se sabe con certeza que los pacientes con las alteraciones bioquímicas ya señaladas, pero que además presentan datos neurosiquiátricos como fatiga, debilidad, flojera, modificaciones del carácter, irritabilidad, ansiedad, depresión, falta de concentración, pérdida de la memoria y gran necesidad de dormir, mejoran sustancialmente con el tratamiento quirúrgico ya que después de todo no están asintomáticos.

Variación sintomática.

Se considera como *sintomática* aquella, que independientemente de que curse o no con datos clínicos inespecíficos, presenta lesiones óseas, nefrocalcinosis y litiasis renal.

La lesión del tejido óseo, detectada por medio de Rayos X, denominada “osteítis fibrosa quística”, resulta de la reabsorción osteoclastica subperióstica con gran actividad osteoblastica, la que se encuentra en las falanges distales, así como lesiones en el extremo distal de las clavículas que se ven literalmente como agujeros, así como las que generan un moteado llamado de “sal y pimienta” en los huesos del cráneo, y los tumores café de los huesos largos. Es posible que estas alteraciones disminuyan la resistencia estructural del hueso y quizá predisponga a fracturas. Como el nombre lo dice, existen quistes óseos en los huesos afectados (sobre todo los metacarpianos y algunos huesos planos como las costillas y en menor proporción los de la cadera). La gran actividad osteoclastica permite la identificación de los acúmulos de osteoclastos que son células grandes con múltiples nódulos, que se asemejan a las que se hallan en los tumores de células gigantes del hueso. Estos “osteoclastomas” o tumores café afectan a los huesos largos y a la mandíbula y quizá predispongan a la fractura patológica. Las radiografías dentales llegan a demostrar desaparición de la lámina dura debida a reabsorción del periostio.

En ocasiones la placa simple de abdomen, permite identificar *nefrocalcinosis* como se le llama a la presencia de múltiples calcificaciones pequeñas localizadas principalmente en la zona de la medula y las pirámides renales. Se ocasionan por la precipitación de fosfato de calcio, presentándose aún en ausencia de litiasis renal, aunque habitualmente coinciden hasta en el 30% de los casos.

La litiasis renal, es habitualmente recurrente, y la mayoría de las piedras son de fosfato de calcio. **No** son la causa más común de nefrolitiasis, pero si complican hasta al 80% de los casos de HPPS, siendo conveniente recordar que en menos del 5% de los pacientes con urolitiasis, se diagnostica HPP.

Tratamiento.

El asunto queda claro para el HPpS, ya que en caso de lesiones óseas, nefrolitiasis y problemas neuromusculares, el manejo es quirúrgico por medio de la resección de la(s) glándula(s) anormales. Valdría la pena también tener en cuenta a la cirugía para controlar los problemas neuropsiquiátricos, en relación a los cuales existe evidencia de gran mejoría cuando son manejados quirúrgicamente, aunque no se les consideren como manifestaciones “típicas” de HPpS.

La mayoría de los criterios aceptados para el mismo manejo quirúrgico de casos de HPpA, se basan en cifras de laboratorio: Ca sérico >1.0 mg/dl por arriba del límite normal (habiendo tomado la muestra en ayunas y con técnica de oclusión venosa mínima), >400 mg de Ca en la orina de 24 hs, disminución del 30% de la depuración de creatinina de acuerdo a los límites según la edad, disminución de la densidad mineral ósea con una cuenta T de <2.5 en el antebrazo de sujetos $<de$ 50 años. Como ya se señaló anteriormente, habrá que suspender los diuréticos tiazídicos por lo menos dos semanas antes de efectuar los estudios, y las concentraciones de Ca deberán ser “corregidas” de acuerdo a las de albúmina sérica.

La cirugía es el tratamiento, y su objetivo no sólo es lograr la eucalcemia postoperatoria, sino consolidar una cura sostenida y con poca morbilidad, para lo cual se deben remover todas las glándulas hiperfuncionantes preservando aquellas cuya función es normal.

El manejo quirúrgico tradicional ha sido la exploración bilateral de cuello con identificación de las cuatro glándulas. Actualmente es posible efectuar el procedimiento con técnica de invasión mínima, la cual requiere de la identificación preoperatoria por medio de imagen, que permite localizar el adenoma y la medición transoperatoria de HPT, antes y después del procedimiento para evaluar el efecto inmediato de la cirugía. El adenoma se identifica por medio del gammagrama empleando Tc99m-Sestamibi, cuya sensibilidad es de entre el 80% y el 90 % para localizar la glándula anormal lo que, cuando se combina con tomografía computada emisora de fotones, se incrementa al 91% con una especificidad del 98.8%. En conveniente tener presente que el Sestamibi también se capta por los nódulos tiroideos, pero en estos se “lava” rápidamente.

También se emplea el ultrasonido, la tomografía computada y la resonancia nuclear magnética. Una forma de detectar de que lado está la lesión, es muestreando la sangre de las venas yugulares internas para determina HPT antes de la incisión cutánea.

Es factible, y muy útil, el efectuar una prueba transoperatoria rápida para detectar HPT y de acuerdo a los resultados buscar otra glándula anormal remanente. Si los niveles de la hormona caen más del 50% de los valores originales antes de la cirugía, se puede dar por concluido el procedimiento, si es inferior al 50% se debe ampliar el procedimiento para buscar otra glándula(s) hiperactiva(s), sin olvidar que estas pueden estar lejos del sitio anatómico “habitual” y ser intratiroideas, retroesofágicas o mediastinales.

En el pos operatorio se debe estar alerta ante la posibilidad de hipocalcemia, hemorragia, parálisis vocal y laringoespasmo.

Los niveles de Ca típicamente llegar a su nadir entre 24 y 36 horas, y los de HPT bajan a lo normal antes de 30 horas. Las cifras bajas de Ca deben persistir por lo menos seis meses después del tratamiento quirúrgico, de volver a incrementarse pasado ese tiempo, se estará en presencia de *hiperparatiroidismo recurrente*.

La persistencia posquirúrgica de hipercalcemia, y los niveles altos de HPT, se deben habitualmente a un adenoma que no se identificó o a la resección incompleta de una glándula con hiperplasia, cuadro que se denomina “falla operatoria”. Otra causa de ello puede ser el no reconocer y tratar adecuadamente una lesión maligna. Desde luego también el diagnóstico preoperatorio puede haber sido equivocado. La posibilidad de recurrencia entre de los casos manejados correctamente es de entre el 0.4 % y el 5%

Los casos con HPpA que pueden ser candidatos únicamente a seguimiento medico en vez de manejo quirúrgico, son aquellos que cursan con Ca sérico moderadamente elevado, sin antecedentes de episodios de hipercalcemia grave, función renal normal con depuración de creatinina > de 70%, sin nefrocalcionosis o litiasis renal, esqueleto normal y desde luego que estén asintomáticos. Desgraciadamente hasta el 25% de estos enfermos requerirán cirugía durante la observación. En ellos es prudente limitar la ingesta de calcio (1000 a 2000 mgs por día) y de vitamina D (400 a 600 IU), sin olvidar que teóricamente la baja ingesta puede estimular la producción de HPT. No existe en este momento ningún tratamiento médico efectivo, aunque los estrógenos podrían reducir la reabsorción de hueso, sin embargo las dosis empleadas a veces tienen que ser muy elevadas. Existen algunos bisfosfatos nuevos, así como calcio-miméticos y raloxifeno que están siendo estudiados y que podrían ser útiles en aquellos con gran riesgo quirúrgico.

Hiperparatiroidismo secundario (HPs).

Este resulta de la respuesta fisiológica o patológica de las paratiroides a la hipocalcemia, es su intento de mantener con ello de la homeostasis del calcio.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica (ISR), presentan algún grado de HPs sobre todo si llegan a cursar con hiperfosfatemia no controlada, o a presentar deficiencia de vitamina D por descuido en su reemplazo. Otras causas son las que ocasionan hipocalcemia o deficiencia de la propia vitamina D.

El número de casos ha disminuido considerablemente, gracias al manejo más eficaz de los pacientes con IRC, aceptándose una incidencia de 5.28 por mil pacientes-año. Hasta el 30.8% de pacientes mayores de 65 años, particularmente pobres, abandonados y residentes en regiones no soleadas, presentan este problema por deficiencia en vitamina D.

En la IRC, la disminución paulatina de la 1,25-dihidroxi vitamina D, se inicia cuando la velocidad de filtración glomerular (VFG) llega a 60 cm³/min. Al llegar a 30 cm³/min, los niveles de HPT se incrementan notablemente agregándose cierta resistencia a la acción de la poca vitamina D aún presente por el ambiente urémico, lo que a su vez estimula la generación de más HPT. Los niveles de fosfato se incrementan cuando la VFG llega a niveles de 20cm³/min, lo que también estimula

la generación de HPT, sumándose además los bajos niveles de 1,25 hidroxivitamina D y la función anormal de los propios receptores de Vitamina D

Los especímenes anatomopatológicos de las glándulas, demuestran hiperplasia difusa y nodular, en ambos casos hay baja expresión de RSCa aunque quizá sea un poco más acentuada en la nodular. En general se acepta que a mayor crecimiento glandular, mayor secreción de HPT.

A todo esto desde luego se suma la escasa ingesta de vitamina D, poca exposición al sol, mala absorción intestinal y todo aquello que afecte los niveles de vitamina D.

Realmente no existe alguna prueba específica para hacer el diagnóstico, sin embargo los niveles altos de HPT e hipocalcemia son un dato diagnóstico. Si el fósforo está alto, la causa más probable es la IRC, si está bajo, entonces hay que pensar en deficiencia de vitamina D.

El tratamiento, principalmente se debe basar en los intentos de corregir tanto la patología primaria como los niveles de calcio, ya sea con suplementos de vitamina D o del propio calcio, debiéndose recurrir a los fijadores de fosfatos en casos de hiperfosfatemia.

Hiperparatiroidismo terciario (HPt).

Es difícil de diferenciar del primario, aunque este casi siempre ocurre en casos de IRC y trasplante renal, y está particularmente asociado a la hipocalcemia prolongada lo que genera hiperplasia glandular. Llegan a presentar enfermedad ósea tan importante que sólo se controla con paratiroidectomía.

Carcinoma paratiroideo.

Es muy raro, se han descrito en la literatura menos de mil casos los que tienden a ser más frecuentes en Japón; y son causa del 1% de los casos de hipercalcemia la cual se presenta en sujetos entre los 40 y los 50 años de edad, es decir un poco menores que los portadores de adenomas. Puede ser esporádico o componente de un síndrome como el HP-tumor de mandíbula, ambos tipos de neoplasia endócrina múltiple (NEM) e hipercalcemia familiar hipocalciúrica. Los niveles de HPT que produce, son de tres a diez veces más altos que los normales, cuando en los adenomas generalmente sólo se duplican. Quizá por ello mismo existe mayor degradación ósea la que se refleja también en las altas cifras de fosfatasa alcalina. Las lesiones renales son más frecuentes y graves, y en ellos, en relación a los adenomas, se encuentran también más casos de pancreatitis, úlcera péptica y anemia. Si bien es cierto que ninguno de los síntomas y signos mencionados son patognomónicos de esta neoplasia, sí por lo menos deben alertar al cirujano.

Las lesiones glandulares suelen ser duras, lobuladas, fibrosas, frecuentemente adheridas a estructuras circunvecinas, aunque en ocasiones esto no se da y es sólo hasta el estudio histopatológico que se establece la naturaleza de la masa.

El patólogo tampoco la “tiene fácil” para emitir un juicio, sin embargo el patrón trabecular, bandas fibrosas gruesas, así como la invasión muscular, vascular y capsular son elementos que obligan a considerarle. Las tinciones

inmunohistoquímicas demuestran más proteínas celulares que en los adenomas, pero ninguna es específica.

En caso de sospechar el diagnóstico transoperatorio (lo que no siempre sucede) es conveniente retirar la glándula en bloque con el lóbulo tiroideo ipsilateral, ya que esta es realmente la única oportunidad de curación. Aún así las recurrencias son elevadas llegando a presentarse hasta 20 años después, sin embargo habitualmente se presentan entre los cuatro y cinco años después del manejo quirúrgico. Aún es sin duda un problema muy grave

Hipoparatiroidismo.

Se caracteriza por hipo calcemia, hiperfosfatemia y ausencia o niveles muy bajos de HPT. Sus causas son de distinto origen.

La *ausencia congénita* de paratiroides es rara y está asociada a otras malformaciones como la aplasia de timo y algunos defectos cardiacos (síndrome 22q11.2). Los niveles bajos de Ca conllevan a epilepsia, catarata lenticular e hipoplasia del esmalte dental.

Existe una variedad en la cual no se conoce con certeza el origen de este problema por lo que se le ha llamado *idiopático*, y se le asocia a la participación de autoanticuerpos contra el RSCa hasta en el 49% de los casos, lo que quizá sea indicativo de un problema de autoinmunidad órgano-específica, sin embargo en el resto no se detectan, y siguen siendo verdaderamente de “causa desconocida”.

La variedad *familiar*, habitualmente se acompaña de otros problemas de insuficiencia endócrina por lo que se le conoce como un componente del síndrome endócrino autoinmune.

El más temido de estos cuadros es sin duda el *quirúrgico*, que se presenta asociado a procedimientos sobre las glándulas tiroideas y paratiroides. La hipocalcemia resultante afecta por lo menos temporalmente a entre el 6.9% y el 25% de los pacientes y el riesgo es mayor entre más extensa sea la exploración del cuello y la remoción de tejido endócrino, o menor el cuidado del cirujano.

La hipocalcemia ocasiona excitación neuronal en los nervios motores y sensoriales a lo que se denomina *tetania* (Gr. *tetanus* de *tenein* = estirarse). Típicamente el paciente refiere hormigueo y adormecimiento perioral, nerviosismo, parestesias en las extremidades y espasmos musculares. Es extraordinariamente característico el llamado signo de Chvostek (1835-1884), que consiste en espasmos hemi faciales, disparados por la percusión sobre el trayecto del nervio facial. No siempre, pero si en los casos más severos, la oclusión de la arteria braquial ocasiona el llamado signo de Trousseau, (1801-1867), como se le llama al espasmo carpo pedal, a veces muy doloroso, que aparece de entre tres a cinco minutos después de inflar el manguito del baumanómetro. En condiciones extremas se llega a las convulsiones, laringo espasmo, estridor laríngeo y disfunción cardiaca.

Los casos poco severos pueden ser manejados con carbonato de Ca a razón de 1250 mgs por vía oral tres veces al día. Los graves requieren de un bolo inicial de 10 ml de gluconato de Ca por vía IV administrado lentamente, seguido de una infusión no rápida, pero continua hasta que se regularicen los niveles séricos, seguido de la

administración por vía oral del carbonato. De ser necesario, en casos permanentes habrá que recurrir además del Ca por vía oral, a la vitamina D y al hidróxido de aluminio.

El manejo crónico debe ser estricto. El clínico tiene que tomar en cuenta que a largo plazo este problema del hipoparatiroidismo, sea quirúrgico o debido a otra causa, ocasiona calcificaciones intracraneales y problemas cognoscitivos.

Una situación semejante, después de la administración de yodo radiactivo para el manejo del hipertiroidismo, se presenta ocasionalmente.

Cuando se corrige el exceso de HPT, la recalcificación de las zonas “devastadas” del hueso por la reabsorción osteoclastica, genera un cuadro bioquímico caracterizado por *hipocalcemia*, hipocalciuria e hipofosfatemia llamado “*síndrome del hueso hambriento*”.

Por último, es conveniente, recordar que existe un cambio bioquímico típico de hipoparatiroidismo, no generado por problemas glandulares sino por resistencia renal a la acción de la HPT, al que se le conoce como pseudo hipoparatiroidismo.

Las glándulas adrenales

Eustacchio (1524-1574) describió en 1563, a las “glandulae Renibus incumentes”, pero no fue hasta 1863 cuando Addison les asoció con el cuadro clínico gravísimo que se origina por su mal funcionamiento. Como su nombre lo indica, se encuentran encima de los polos superiores de los riñones a los cuales **no** se encuentran adheridas. Es una glándula relativamente grande en el periodo neonatal debido a que la corteza fetal llega a constituir en esta edad, hasta el 80% de la glándula. Aunque en promedio cada una pesa cuatro gramos, es factible que fluctúen como respuesta al estrés. El 80% de ese peso está dado por la corteza, el resto por la médula.

La irrigación proviene de vasos arteriales muy delgados que se desprenden de las arterias frenicas inferiores y de la aorta abdominal. El drenaje venoso de la glándula derecha se hace directamente a la cava inferior, el de la izquierda hacia la vena renal de ese lado.

Se componen de dos variedades de tejido endócrino.

La *médula* que se origina del neuroectodermo, rica en tejido cromafín, en donde se secretan las llamadas aminas presoras o catecolaminas (80% de adrenalina o epinefrina y 20% de noradrenalina o norepinefrina) que actúan en las terminaciones nerviosas simpáticas.

La *corteza* que se origina el mesodermo, formada por tres capas o zonas de células grandes y claras. La capa externa delgada llamada también zona glomerulosa secreta mineralocorticoides (aldosterona, deoxicorticoesterona). La capa intermedia más gruesa que la anterior, llamada fascicular produce el glucocorticoide conocido como *cortisol*, a quien Kendall llamó Compuesto F, además de y la corticoesterona. La capa interna, también denominada reticular, secreta los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA), su sulfato (DHEAS) y la androstenodiona.

El *control pituitario* se aplica en la corteza para la secreción de cortisol y de los andrógenos, a través de la HACT.

Para la producción de aldosterona, este solo es parcial, dependiendo mayoritariamente (85%) del sistema renina-angiotensina (SRA), y de la concentración de K^+ .

Se tiene cada vez más evidencia que además de los factores humorales, algunos neuropéptidos y neurotransmisores, incluyendo la vasopresina-arginina (VAG), participan en la regulación de la esteroidogénesis, a través de un mecanismo paracrino.

Todas las hormonas son esteroides derivadas del colesterol, y actúan sobre receptores en el núcleo celular, interviniendo también algunos cofactores. Por ello la estructura química es similar, sin embargo algunas variaciones muy “insignificantes” desde el punto de vista químico, determinan grandes diferencias en sus acciones.

Así por ejemplo, las células de la zona glomerulosa no pueden producir cortisol, porque no expresan la enzima necesaria (*CYP17*) en sus mitocondrias y sólo producen aldosterona porque son las únicas en expresar *CYP11B2*. Estas enzimas llegan a ser homólogas hasta en un 95%, sin embargo la pequeña variación en la secuencia de algún promotor, hace una diferencia total.

Aldosterona (Electrocortina).

Este *mineralocorticoide* se deriva de la progesterona, y al igual que el cortisol, favorece la retención de sodio y claro por lo tanto de agua, además de la excreción de potasio. Su función es regular el balance hidro-electrolítico, conservar el volumen circulante y la presión arterial. El principal efecto lo realiza sobre el túbulo contorneado distal, y sólo retiene del 10% al 15% del sodio que llega a esa parte del nefrón, ya que la reabsorción en el túbulo proximal es totalmente independiente de su acción, la cual por cierto también se extiende con el mismo mecanismo a la saliva, el sudor y el jugo intestinal; en todos estos sitios su antagonista es la espironolactona. Algunos factores como son la somatostatina, heparina, y el natriurético atrial, llegan a inhibir su producción. Su secreción está confinada a la zona glomerulosa, como ya se mencionó por la expresión zonal de *CYP11B2*. La corticosterona y la deoxicorticosterona, son sintetizadas tanto en la zona fascicular como en la glomerular y llegan a actuar como mineralocorticoides, manifestándose patológicamente en ciertos problemas clínicos como la hiperplasia adrenal congénita y tumores adrenales. El cortisol también puede actuar como mineralocorticoide.

La renina actúa sobre el angiotensinógeno, que es una globulina sintetizada por el hígado, originándose la angiotensina I, la cual a su vez, por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se convierte en el pulmón y en algunos otros tejidos periféricos, en angiotensina II, la cual además de estimular la producción de aldosterona, es un potente vasoconstrictor. Quien marca el paso del sistema SRA es precisamente la secreción de la renina la cual a su vez es controlada por un sistema de retroalimentación negativa porque su producción en el epitelio yuxtglomerular, dentro de la mácula densa, es una respuesta a la baja de las presiones arteriolar renal y oncótica, además de un impulso simpático lo que sucede por ejemplo en casos de hemorragia, estenosis de la arteria renal, deshidratación o pérdida de sal.

En sentido contrario, se inhibe cuando se ingiere mucha sal o se eleva la presión arterial, lo que explica porque es un sistema autoregulado, ya que la producción de aldosterona aumenta el volumen, la presión arterial y la retención de sodio, con lo que cesa la producción de renina. El SRA también se ve afectado por el potasio. En hipokalemia se aumenta la secreción de renina, y en hiperkalemia disminuye, a lo que se suma la acción del potasio sobre la corteza para aumentar la secreción de aldosterona.

Tanto la angiotensina II como el K⁺ logran su función por el aumento de transcripción de la *CYP11B2* en la zona glomerular.

La participación de la HACT, es francamente modesta, y difiere en condiciones agudas y crónicas. Un bolo de HACT aumenta la secreción de aldosterona, pero no se incrementan más del 10% al 20% de los niveles originales y no tiene efecto sobre *CYP11B2*. La estimulación continua, no afecta la producción del mineralocorticoide.

Cortisol (hidrocortisona).

Este *glucocorticoide* es esencial para la vida, y juega un papel determinante en el metabolismo intermedio lo que se empezó a entender gracias a los estudios de Kendall (1886-1972, premio Nóbel en 1950).

Inhibe la secreción de HLC en el hipotálamo y de HACT por la hipófisis respectivamente. Sus funciones son muy variadas secretándose de 15 a 30 mgs/d.

El 90% del cortisol circula unido a una proteína de alta afinidad, llamada globulina fijadora de colesterol (GFC) que tiene una concentración aproximada de 700 nmol/L, la que aumenta con la administración de estrógenos, lo que se debe tomar en cuenta al solicitar determinaciones de sus valores en mujeres embarazadas. Existen casos de poca o nula síntesis de GFC, o defectos de la misma, lo que se manifiesta por poca afinidad al cortisol. El cortisol libre es el único con actividad biológica y cuando se excreta en la orina, se denomina cortisol urinario libre (CUL).

La vida media del compuesto F de Kendall (cortisol) circulante varía entre 70 y 120 minutos, y por la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HED), se transforma en cortisona (Compuesto E), cuyos metabolitos se excretan por la orina. Existen dos iza enzimas de la 11 β -HED y recientemente se ha demostrado que cuando una de ellas (11 β -HED2) falla, el cortisol puede actuar como mineralocorticoide.

Acciones de los glucocorticoides.

Moviliza las proteínas musculares, aunque también lo hace sobre las de la piel y el tejido conectivo, con lo que libera aminoácidos y coadyuva al mantenimiento del glucógeno hepático, y de los niveles de glucosa en sangre. La atrofia muscular resultante, se expresa por marcada debilidad.

Sobre la grasa, el cortisol tiene un efecto muy peculiar, que genera una redistribución de los depósitos, aumentando los viscerales y del tronco, disminuyendo los de las extremidades, ya que, seguramente por algunas características de las iza enzimas locales, estimula la diferenciación de los adipositos y con ello de la adipogenesis.

Bajo su influencia, los electrolitos se comportan de una manera relativamente semejante a la que ocasiona la aldosterona, aunque con menor potencia, es decir, promueve la reabsorción tubular de agua y sodio con excreción de potasio. Cuando se emplean dosis terapéuticas por insuficiencia suprarrenal, incrementa la filtración glomerular. Aumenta la producción de angiotensinógeno, lo que con su acción vasoconstrictora sobre el músculo liso vascular, y el incremento a la sensibilidad de las catecolaminas, ocasiona elevación de la presión arterial. En estados hipersecretores, se genera alcalosis hipokalemica, lo que es más común en sujetos con producción ectópica de HACT.

Suprime a las respuestas inmunológicas, por lo que se han sintetizado algunos compuestos, con el objeto específico de tratar problemas inflamatorios y autoinmunes. En la sangre periférica se reducen las cuentas de linfocitos por redistribución de estos hacia el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los neutrófilos aumentan, pero los eosinófilos se abaten rápidamente. Inhiben la síntesis de inmunoglobulinas de los linfocitos T y B, y la producción de citoquinas, estimulando la apoptosis de ambos. También se ve alterada la diferenciación de los monocitos en macrófagos, y sobre estos inhibe su actividad fagocítica y citotóxica. Al impedir la acción de la histamina y la actividad citotóxica, se reduce la respuesta local inflamatoria. Igualmente está comprometida la síntesis de prostaglandinas, a través de la inducción de lipocortinas que inhiben la actividad de la fosfolipasa A2.

Las infecciones son más frecuentes en pacientes con hipersecreción y se deben a la supresión de la respuesta inflamatoria, encontrándose casos de reactivación de tuberculosis.

Inhibe la actividad fibroblástica, afecta la producción de colágena y en grandes dosis, llega a impedir la cicatrización, incluso se presentan más perforaciones intestinales espontáneas que en la población en general, y las heridas quirúrgicas se infectan con más frecuencia. En los huesos, se inhibe la actividad osteoblástica lo que ocasiona osteopenia y osteoporosis, que se acentúa por el bloqueo que ocasionan a la absorción del calcio intestinal y el incremento de su excreción renal, lo que puede ocasionar aumento de HPT. Las radiografías de pacientes con hipersecreción y fracturas, característicamente muestran la formación de un cayo exuberante en el sitio de la reparación, y no es raro encontrar colapso de cuerpos vertebrales, y necrosis aséptica de la cabeza del humero y el fémur.

El cerebro es un importante “órgano blanco” de la acción glucocorticoide., y en exceso se manifiesta depresión, euforia, psicosis, apatía y hasta letargo. Ocasionan muerte neuronal, muy particularmente en el hipocampo, lo que ha generado interés en su posible relación con la función cognitiva y de la memoria, en enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer (1864-1915) en la cual se ha demostrado, en algunas neuronas, una importante disminución en la expresión de *CYP7B*.

Hasta el 50% de los pacientes con síndrome de Cushing presentan anormalidades psiquiátricas como las ya descritas, sumándose paranoia e insomnio con disminución tanto de los movimientos rápidos del ojo, como de las ondas delta de los patrones del sueño; al disminuirse los niveles de cortisol mediante tratamiento médico o quirúrgico, estas manifestaciones mejoran. También aumenta

la presión intraocular, por incremento de la producción del humor acuoso y bloqueo del drenaje por depósitos de matriz. En el epitelio ciliar se detecta expresión de 11β -HSD1. Un tercio de los enfermos también llegan a presentar exoftalmos por depósito retroocular de grasa. El manejo crónico con corticoesteroides tiene como efecto secundario la aparición de cataratas y la quemosis no es rara.

La administración crónica (pero no la aguda), aumenta el riesgo de presentar úlcera péptica, y se considera dentro de las causas probables de pancreatitis con necrosis grasa.

Quizá por acción directa sobre la secreción de tirotrópina, los glucocorticoides suprimen al eje tiroideo. También se reduce la secreción de hormona del crecimiento y centralmente inhiben la de la HLG y la liberación de HFE y HL, efectos que explican la supresión de los ejes pituitario-tiroideo y pituitario-gonadal. El cortisol también ocasiona un característico hipogonadismo hipogonadotrópico que reversible, además inhibe el funcionamiento de las células de Leydig. Es reconocida la disfunción gonadal en el síndrome de Cushing, ocasionando irregularidades menstruales, e incluso el hirsutismo y acné en las mujeres, en ambos sexos existe pérdida de la libido.

Andrógenos.

La corteza adrenal del adulto secreta aproximadamente 4 mgs/d de DHEA, 7 a 15 mgs/d de DHEAS y 1.5 mgs/d de androestenodiona. La DHEA es un precursor esencial de los esteroides sexuales y sólo tiene actividad androgénica o estrogenica, después de su conversión por la actividad de 3β -HSD, la superfamilia de las enzimas 17β -HSD y las aromatasas expresadas en los tejidos periféricos blanco, lo que es de gran importancia clínica en muchas enfermedades que afectan a mujeres, ya que más del 50% de los andrógenos activos se generan por la conversión periférica de DHEA. En los hombres, dado que existe la producción testicular, su participación es menos importante, pero aún en ellos no es irrelevante sobre todo en los portadores de hiperplasia adrenal congénita. La secreción de DHEAS tiene un patrón de secreción muy característico durante el ciclo de vida. Se excreta en grandes cantidades en la corteza adrenal del feto por lo que se nace con niveles bastante elevados. En el posparto se abaten y cursan casi imperceptibles hasta entre los seis y diez años, cuando aumenta la producción de DHEA por el fenómeno llamado "andronarquía". A partir de ahí se elevan hasta la tercer década de la vida, seguida de una declinación paulatina, pero persistente, para sólo ser de un 10% a un 20% de los de la edad adulta temprana, entre la octava y novena década. A este declinar se le ha llamado "andropausia". La HACT estimula la secreción adrenal de DHEA y androestenodiona, lo que podría explicar un ritmo diurno semejante al del cortisol. Sin embargo la DHEAS no varía durante el día, porque tiene una vida media más larga. Al paso de los años, la respuesta a los pulsos de HACT siguen generando secreción de cortisol en niveles iguales o aún mayores que años anteriores, pero no los de DHEA. Esto muestra más un patrón de producción regulado por la edad, lo que evidentemente evidencia la existencia de discrepancias entre la producción de cortisol y andrógenos. Esto ha llegado a sugerir la posibilidad de que exista una hormona cortico-andrógeno estimulante (HCAE), la cual aún no ha sido identificada.

Las enfermedades de las suprarrenales, al igual que en todas las demás glándulas, pueden ser de por fallas en el desarrollo embrionario, por hipo e hipersecreción y por lesiones malignas primarias o metastásicas.

En el *recién nacido*, las anomalías suelen ser de contorno, tamaño, ecogenicidad, o de sus características de superficie.

La *hipoplasia fetal adrenocortical*, es rara ya que ocurre en 1 de 12.500 nacimientos, y se asocian a anencefalia o problemas pituitarios; existen dos variantes, una llamada "*en miniatura*" de la forma adulta, y otra citomegálica.

La *hiperplasia adrenal congénita* (HAC), es la causa más frecuente de genitales ambiguos, así como de insuficiencia adrenal afectando a 1 de cada 15,000 recién nacidos. Es una emergencia del periodo neonatal y además de los genitales anormales se presentan crisis por pérdida de sal. Obedece a deficiencias enzimáticas de carácter autonómico recesivo, y la más afectada es la *CYP21*. El diagnóstico se hace por medio de la determinación de 17-hidroxiprogesterona, y el tratamiento es a base de glucocorticoides, los cuales de ser posible, se deben administrar a la madre desde *antes* del nacimiento para prevenir el desarrollo de la hiperplasia. El muestreo de las vellosidades coriónicas y su estudio genético permite identificar la deficiencia de *CYP21*. Si el feto es femenino el tratamiento se sigue hasta el final de embarazo, si se trata de un varón, se puede discontinuar. Después del nacimiento, además de glucocorticoides es conveniente reemplazar mineralocorticoides, por aquello de las *crisis de pérdida de sal*, las cuales no fueron problema en el embarazo porque los riñones maternos mantienen a los electrolitos y los líquidos.

Actualmente, los avances moleculares han incrementado sustancialmente la posibilidad de otros diagnósticos además de los inmunológicos, en los que se encuentran problemas de compromiso de la esteroidogénesis, destrucción adrenal y disgenesias. Es conveniente contar con la opinión genética, para establecer hasta donde sea posible, el diagnóstico exacto.

Hiposecreción de la corteza. (Hipoadrenalismo).

La *insuficiencia adrenal* resulta de alguna alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (EHHS). Ya se ha mencionado con anterioridad el componente hipofisiario y pituitario así como su patología, sin embargo es conveniente resaltar la importancia del eje mencionado para asegurar una respuesta adecuada en condiciones de estrés como cirugía, trauma, quemaduras, ejercicio y presiones psicológicas. La intensidad de la descarga de cortisol, es proporcional a la demanda, y puede llegar a ser de entre 60 a 100mg/m² por día. Es conveniente volver a recordar que "facilitan" el accionar de las catecolaminas sobre el tono vascular y sus efectos inotrópicos, además de que inhiben la producción endotelial de prostaciclina (PGI₂), por lo que cuando existe una insuficiencia, aunque sea relativa, se incrementa la PGI₂ ocasionando un efecto vasodilatador. Igualmente, no hay que olvidar que el EHHS aumenta en estos casos, la producción de cortisol y con ello refuerza la disponibilidad de sustratos, e incrementa el gasto cardíaco, para compensar la demanda de energía que se requiere para que sobreviva el organismo.

Se ha clasificado en primaria, secundaria y terciaria.

La secundaria y la terciaria obedecen a niveles bajos de HACT y por patología hipotalámica respectivamente y ya han sido mencionadas anteriormente.

Dentro de la terciarias, también se incluye la ocasionada por la administración iatrogénica de corticoides exógenos que es por cierto la que más afecta a la población en general. Es conveniente recordar que en ambas no existen alteraciones electrolíticas porque la secreción de aldosterona no depende de HACT, por lo que no es de esperarse hipoaldosteronemia.

En aquellos casos con SC ocasionado por adenoma, la remoción quirúrgica de este, **sin** tocar a la glándula contra lateral, puede ocasionar una crisis grave o incluso mortal, si el cirujano olvida que la glándula “normal” ha permanecido suprimida por el exceso de cortisol por mucho tiempo, y que tardará varios meses en volver a la normalidad. Igualmente, podría haber una desagradable sorpresa si por ejemplo, en el manejo de un paciente con un adenoma, pasa desapercibida la posibilidad de que la otra glándula haya sido removida previamente, por ejemplo durante una nefrectomía realizada muchos años antes. Finalmente, en algunos casos por ejemplo de hiperplasia adrenal congénita, algunos grupos han propuesto la adrenalectomía bilateral para su manejo, es evidente que en ellos existirá el riesgo permanente de una crisis “adisoniana” de suspenderse los corticoides exógenos.

Enfermedad de Addison (1793-1860)

La *insuficiencia adrenal primaria* (IAP), por definición cursa con niveles elevados de HACT y se considera que actualmente afecta a 1 en 8000 individuos. Se origina cuando se compromete el 90% de la corteza, ya sea por destrucción o alteraciones en su función.

La causa más común, en países desarrollados, es de naturaleza autoinmune, la cual es responsable de entre el 68% al 94% de los casos. El marcador de la enfermedad que a soportado el paso de los desarrollos tecnológicos, es la presencia de anticuerpos contra la corteza adrenal que se han detectado desde 1957, y que se identifican por inmunofluorescencia indirecta, desde 1963. Actualmente es factible determinar anticuerpos específicos contra enzimas como la 21-esteroide-deshidroxilasa (21EDAc) los cuales permiten identificar a aquellos sujetos que padecen un proceso autoinmune, por el que están en gran riesgo de llegar a la IAP, ya que aparecen en etapas tempranas en el 90% de los pacientes. Sin embargo, la identificación de niveles muy bajos de autoanticuerpos adrenales circulantes, no es patognomónico de insuficiencia autoinmune, ya que se les detecta también en algunos casos de adrenalitis posttuberculosa. Es más la detección de los mismos, no necesariamente orienta a que el enfermo llegará a desarrollar el problema clínico, porque estos anticuerpos algunas veces desaparecen, coincidiendo precisamente con la remisión de los datos bioquímicos de la disfunción adrenal.

La mayor asociación de la IAP con el sistema HLA, es con HLA B8 y DR3. Hay incremento en la frecuencia de transmisión del haplotipo HAL-DR4, de padres a hijos afectados por IAP, independientemente de las presencia o ausencia de diabetes tipo 1A o anticuerpos antiisletos pancreáticos, de tal manera que si en la población en general se da en 1 de cada 8000 individuos, con DR3, DQ2/DR4

y DQ8, la frecuencia en estos casos es de 1 en 500 o incluso 1 en 200. En estos sujetos de alto riesgo, hay que efectuar determinaciones anuales de 21EDAc, y si se detectan, es conveniente para valorar la función cortical, realizar mediciones anuales de cortisol después de la administración de HACT.

Se considera la posibilidad de que antes de llegar al cuadro típico, se pasa por diferentes etapas subclínicas de la enfermedad, en las cuales existen cambios bioquímicos detectables. De inicio los sujetos cursan con la presencia de anticuerpos con respuesta adecuada a la administración de HACT. Más adelante se detecta aumento de renina, seguida de una etapa con respuesta ya disminuida al bolo de HACT, para continuar a un estadio que se caracteriza por cifras altas y sostenidas de HACT, después de lo cual se llega al cuadro florido con niveles de cortisol bajos.

Entre el 50% y el 80% de los enfermos con IAP autoinmune llegan a presentar otro problema inmunológico, así por ejemplo, se puede citar que el 10% de estos enfermos desarrollan diabetes tipo 1A. También es un componente de los síndromes de poliendocrinopatía múltiple I y II.

Histológicamente, se encuentra tejido fibroso con infiltración mononuclear y células plasmáticas escasas. La progresión de los cambios está de la mano con los episodios subclínicos de insuficiencia funcional.

Los niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos de cadena muy larga, se encuentran de manera patognomónica, asociados a la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, que es la causa genética más frecuente de IAP y que afecta entre el 20% y el 35% de los casos en varones. Otras causas, también genéticas como la hipoplasia congénita, la deficiencia familiar de glucocorticoides, o el síndrome triple A, no cursan con marcadores, requiriéndose del estudio genético para el diagnóstico

En países en vías de desarrollo, la etiología más frecuente es la tuberculosis (TB), siendo la causa más común la adrenalitis infiltrativa resultante. La mayoría de los casos, se presentan entre 10 y 15 años después de la infección primaria, y cursan con calcificaciones bilaterales que se identifican en las placas de abdomen.

En años recientes, se han incrementado los casos relacionados al SIDA, siendo las suprarrenales las glándulas endócrinas más afectadas. Esto se puede deber a compromiso por el propio VIH, infecciones oportunistas como la ocasionada por citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, tuberculosis, histoplasmosis, toxoplasmosis y neumocistosis carini. También se han asociado al problema, algunas neoplasias como el sarcoma de Kaposi y el linfoma no-Hodgkin, así como la acción de ciertos medicamentos entre los que se incluyen ketoconazol, rifampicina y difenilhidantoina. Es conveniente la evaluación periódica de la función adrenal en estos enfermos, particularmente los gravemente enfermos, y considerar su posible manejo con hidrocortisona, sobre todo ante una agresión traumática o quirúrgica.

Otras más son, el carcinoma metastático, sobre todo de pulmón y mama, y de manera aguda la hemorragia adrenal asociada a sepsis, trombosis, trauma y el empleo de cumarínicos.

Generalmente, la enfermedad de Addison empieza después de una temporada, más o menos larga, de síntomas vagos como fatiga, debilidad generalizada o depresión. Ocasionalmente predominan algunas manifestaciones gastrointestinales

como náusea, vómito y diarrea, pero en algunos casos el diagnóstico sólo se efectúa cuando durante una enfermedad interrecurrente, se presenta una crisis aguda. Existe además pérdida de peso, anorexia, hiponatremia, hipoglucemia, anemia normocítica moderada y eosinofilia.

La deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides le da características muy específicas, como son hiperpigmentación, hiperkalemia, vitiligo y enfermedad tiroidea autoinmune, que se asocian a las otras dos variedades. La hiperpigmentación generalmente se nota más en las zonas expuestas al sol, aunque también se distingue en las axilas, las palmas y las membranas mucosas, atribuyéndose a un aumento en la estimulación por la HACT a receptores en los melanocitos. Se incrementa el deseo por la sal y coexiste con hiponatremia.

Es indispensable, que se tenga en mente siempre la posibilidad de que un paciente que será sometido a cirugía, pueda ser portador de supresión del EHHA, sobre todo si han recibido corticoesteroides el año previo, particularmente aquellos a los que se ha prescrito más de 20 mg por día y por más de cinco días, así quienes los que han recibido tratamiento por IAP.

Se considera como de alto riesgo, a un enfermo a quien se le ha tratado exitosamente de una causa endógena de hipercortisolismo o ha recibido compuestos exógenos. No hay que olvidar que puede tardar hasta 9 meses o más en recuperarse el funcionamiento del EHHA.

El manejo de la IAP, se hace a base de 20 a 30 mg diarios de hidrocortisona con la dosis mayor durante la mañana, sin embargo hay que tener presente que aunque estén controlados, es posible que en circunstancias de estrés, dada su incapacidad a incrementar el cortisol requerido, puedan llegar a una crisis seria.

La *insuficiencia aguda* o crisis suprarrenal, se manifiesta por náusea, vómito e hipotensión que suele llegar a colapso cardiovascular. El choque se caracteriza por abatimiento de las resistencias periféricas, y a menudo no responde a las catecolaminas ni a la reposición de volumen, pudiendo confundirse con choque séptico. A veces no es tan fácil hacer el diagnóstico, y el clínico debe ser astuto y profundizar en el análisis de la historia clínica

En ocasiones, es mejor iniciar un manejo empírico en pacientes en los que se sospecha esta posibilidad (100 mg de hidrocortisona), pero si ya se conoce el problema, entonces la administración de hidrocortisona o su equivalente, se debe dosificar individualmente de acuerdo a la magnitud del trauma esperado, y no caer en el exceso ya que puede predisponer a hiperglucemia, mala cicatrización, aumento de catabolismo y sicosis. El laboratorio no es muy útil de inicio, pero si es posible debe determinarse cortisol sérico el cual debería estar elevado normalmente en cualquier situación de estrés. De hecho, se acepta que si el nivel de cortisol es inferior a 18µg/dL en estas condiciones, lo que se debe interpretar como una producción deficiente, pudiendo recurrirse a una prueba provocadora, con el empleo de un análogo sintético de la HACT llamado cosintropina, considerándose como normal la función adrenal si después de la inyección, los niveles plasmáticos de cortisol son de por lo menos 20µg/dL.

La meningitis meningocócica, llega a cursar con hipotensión severa y falla orgánica múltiple pudiendo desencadenarse insuficiencia adrenal bilateral

masiva, es el cuadro descrito independientemente por Waterhouse (1873-1958) y Friderichsen (1886-1979), que se acompaña de púrpura (púrpura fulminans), e infarto hemorrágico masivo de ambas glándulas. También llegan a producir este problema, otras infecciones graves como las ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolítico* del grupo A, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

La mayoría de las veces se trata de un cuadro con choque séptico severo y alta mortalidad, pero existen otras causas de hemorragia adrenal como la asociada a trauma, manejo con anticoagulantes, enfermedad metastática, trombocitopenia generada por heparina, y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, que tienen un periodo de latencia desde el momento de la hemorragia hasta el colapso por insuficiencia adrenal, que si se tienen en cuenta, presentan al clínico una ventana oportuna de tratamiento, lo que puede mejorar la sobrevida.

Nunca será suficiente insistir en que actualmente, toda la población en general está literalmente expuesta a la administración de corticoides sintéticos empleados en el manejo de un gran número de patologías. Siempre existe el riesgo, que la supresión súbita genere un cuadro de “abstinencia” glucocorticoide. Algunas veces los síntomas hacen pensar que se trata de una crisis adrenal, pero en realidad es un *síndrome de supresión*, ya que la función cortical es normal por las pruebas de laboratorio. Este síndrome incluye artralgias, mareos, debilidad, y fatiga y se considera que es ocasionado por elevación en la interleuquina 6 y otros mediadores de la inflamación. Nunca hay que olvidar que la suspensión de la administración crónica de esteroides, debe hacerse paulatinamente.

El cirujano, con mucha frecuencia tiene que atender pacientes en los cuales existe el antecedente de la administración prolongada de esteroides, desde luego es conveniente que este informado sobre las dosis, modalidades de prescripción, y las razones por las que se indicaron. La protección previa a un procedimiento, no se puede englobar dentro de una rutina de administración, ya que dependerá del grado de estrés al que se someterá al enfermo, el cual varía de acuerdo a sus condiciones generales y al procedimiento. Sin embargo como una orientación general, se recomienda que para una plastia inguinal se indique la dosis única de 25 mg de hidrocortisona (5 mg de metilprednisolona) el día de la cirugía, para una colecistectomía abierta, 50-70 mg de hidrocortisona (10-15 mg metilprednisolona) el día del procedimiento y disminución de la dosis en dos días; para una hepatectomía de 100-150 mg de hidrocortisona (25-30 mg metilprednisolona) el día del procedimiento y disminución rápida en uno o dos días. Habitualmente se administran por vía endovenosa. Es muy recomendable que se conozcan las equivalencias de los diferentes compuestos disponibles, tomando como base a la hidrocortisona (equivalente a cortisol). En conclusión, la cobertura posoperatoria, debe tratar de suministrar **sólo** lo que cubra el equivalente de la respuesta fisiológica al estrés, ya que el riesgo sólo perdura durante el procedimiento anestésico, la intervención misma y las primeras horas del pos-operatorio. Las dosis de hidrocortisona, por arriba de 100 mg tienen acción mineralocorticoide, pero en casos de sujetos que han recibido glucocorticoides exógenos, no hay problema de aldosterona, por ello se pueden presentar efectos colaterales indeseables como edema, e hipokalemia,

por lo que si se considera que se van a requerir más de 150 mg de hidrocortisona, es preferible recurrir a la metilprednisolona que no tiene dicha propiedad, de los cuales 4 mg son equivalentes a 20 mg de hidrocortisona.

En cuanto se sospecha una crisis aguda, de inmediato debe asegurarse el acceso vascular, tomar muestras sanguíneas para análisis generales, y particularmente cortisol y HACT, iniciar la administración de 2 a 3 litros de solución salina (0.9%) con las precauciones necesarias para no sobrecargar al sistema vascular, y un bolo de 100 mg de hidrocortisona dosis que se repite cada seis horas. En caso de hipoglucemia, se recurre a solución glucosada al 5%. Se proporcionan medidas generales de soporte básico y si la causa desencadenante es infecciosa debe manejarse con antibióticos. Una vez lograda la estabilización, es conveniente efectuar una prueba de estimulación corta con HACT para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenal, y de ser posible su origen. Después de controlado el factor desencadenante, habrá que iniciar la disminución de las dosis del glucocorticoide hacia las dosis de mantenimiento, e iniciar de ser necesario como en casos de destrucción de las glándulas, fludrocortisona por su acción mineralocorticoide, a razón de 0.1 mg cada 24 hs. De ser el caso tratar con HACT.

Hipersecreción de la corteza. (Hiperadrenalismo)

Ya se mencionaron las capas corticales y la producción endócrina de cada una. Cuando la hipersecreción resulta de una lesión intrínseca de la glándula, se reconoce como una enfermedad *primaria* y el exceso de actividad hormonal se denomina *endógeno*. Si se trata de una iatrogenia, resultante de la administración de fármacos con actividad similar a la hormona original, se denomina *exógena*, y si esta es producida por metástasis o en tejidos ajenos a la glándula, entonces debe considerarse como *ectópica*.

Hiperaldosteronismo.

El exceso de aldosterona ocasiona complicaciones cardiovasculares tales como miopatía cardíaca, llegando a hipertrofia ventricular más marcada que en otros pacientes hipertensos, estimula a los fibroblastos del corazón y con ello genera fibrosis del miocardio, también ocasiona necrosis vascular fibrinoide, así como disfunción endotelial y renal.

Existen dos variedades, el primario en el cual está suprimida la actividad plasmática de la renina.

En el secundario, la renina está elevada y no es un problema relacionado con patología glandular. Hay que recordar que el aparato yuxtaglomerular, es muy sensible a la disminución de la perfusión renal, o a la baja ingesta de sodio, lo que genera secreción de renina y por ende la producción de aldosterona, de tal forma que en el hiperaldosteronismo secundario, como en casos de estenosis de la arteria renal o hipertensión maligna, la generación de aldosterona, es el resultado del incremento de la producción de renina.

Hiperaldosteronismo primario.

Resulta de la secreción autónoma de aldosterona.

Conn (1907-1994) describió un síndrome caracterizado por hipertensión, **hipokalemia**, hipernatremia, alcalosis metabólica y parálisis periódica, en un paciente con un adenoma secretor de aldosterona. Estos “aldosteronomas” afectan a dos de cada tres pacientes portadores de esta patología, con una discreta predilección por la glándula izquierda y en promedio son <2cm. A veces se trata de una lesión multinodular, existe más de un adenoma o es de naturaleza maligna en la corteza, siendo la masa secretora “predominantemente” de aldosterona, >6 cm y con capacidad para invadir localmente, o dar metástasis

El cuadro es un problema *metabólico* con hipertensión arterial, en el cual la renina plasmática está *suprimida* a pesar de la restricción de sodio y niveles elevados de aldosterona en la orina y el plasma, después de la reposición de sodio.

Si bien la hipokalemia e hipertensión son los datos más importantes, otras combinaciones de la presión arterial elevada, como la resistente a medicamentos, la asociada a incidentaloma adrenal, la que afecta a niños o jóvenes o la que cursa con hipertrofia ventricular izquierda, obligan a pensar en esta posibilidad, más aún si los enfermos refieren calambres, parestesias, poliuria o parálisis. No hay que olvidar que este problema podría ser la causa de la hipertensión entre el 5% y el 10% de los pacientes.

Algunos se quejan de debilidad después de ingerir sodio, por lo que le disminuyen espontáneamente, y la normalización de los niveles de K⁺ llega a confundir la sospecha diagnóstica. La prueba de elección para orientar a profundizar en el estudio de estos enfermos es la proporción de la concentración de la aldosterona plasmática (CAP), en relación a la actividad plasmática de la renina (APR) es decir la proporción CAP/APR.

Para ello, se recurre a la carga oral de sal, que consiste en coleccionar la orina de 24 horas, habiendo sometido al paciente, durante los tres días previos, a una dieta rica en sodio (200 mEq diarios). Si se encuentra la excreción de aldosterona mayor de 39 nmol/día, en la presencia de excreción urinaria de sodio mayor de 200 mmol 24 hs, en el 96% de los casos, se debe a hiperaldosteronismo.

La prueba crucial, es la medición de la actividad de la renina plasmática, precisamente en el momento en el que el paciente se encuentra con una dieta baja en sodio, o se le da un bolo de diurético. Si es portador de hiperaldosteronismo, la actividad de la renina permanece muy baja, a pesar de la pérdida del sodio. Dado que el K⁺ también es un estímulo a la secreción de aldosterona, deberá haberse restituido el déficit del mismo, *antes* de la medición de aldosterona en orina de 24 horas así como en el plasma; en caso de tratarse de ese problema, ambos valores deberán estar elevados.

La siguiente pregunta, es si el paciente tiene un adenoma unilateral, hiperplasia bilateral, o es un problema idiopático. Se recurre a la tomografía computada con cortes “delgados” de 3 a 5 mm. Los adenomas se presentan como lesiones hipodensas >1-2 cm con glándula contra lateral normal, lo que permite que el 93% de los casos se detecten por este medio. Si embargo el problema se presenta cuando se identifican anomalías en ambas glándulas, las dos son normales o ambas son multinodulares, y lógicamente la pregunta que el clínico debe hacerse, es si el enfermo tiene aldosteronoma o aldosteronismo idiopático. Desde luego,

no hay que olvidar que el hecho de detectar una lesión, no quiere decir que sea hipersecretora.

El “estándar de oro”, es la determinación de aldosterona en la sangre venosa de ambas glándulas; es y se ha considerado como una prueba tradicional, aunque exista cierta dificultad para recolectar la del lado derecho. Es una prueba invasora y hasta el 10% de los casos no son exitosos por variaciones anatómicas. Se toman muestras de la cava y de ambas venas adrenales, se tiene que determinar cortisol también para poder establecer la proporción aldosterona-cortisol, dividiendo las cifras de la primera entre las del segundo, ya que con esto se elimina el efecto de dilución, por la localización de la punta del catéter. Si se divide la cifra resultante de un lado con la del otro y el resultado es mayor de 4, se incrementan las posibilidades de que se trate de un aldosteronoma, localizado del lado en donde la proporción aldosterona/cortisol sea más alta. Si la cifra está por debajo de tres, entonces habrá que pensar en un problema idiopático.

Actualmente, la recomendación sería que de detectarse una lesión adrenal por medio de la tomografía axial computada (TAC), con la glándula contra lateral normal se efectuó la adrenalectomía unilateral en aquellos con los datos clínicos y resultados de laboratorio compatibles, aún sin contar con la canulación venosa. El procedimiento será curativo o sustancialmente paliativo hasta en el 95% de los casos, por lo que actualmente, se tiende a dejar el muestro venoso, sólo para aquellos casos en los que la TAC no demostró lesión unilateral.

En los casos en que la TAC no muestre lesión, algunos autores han recomendado el gama grama empleando ¹³¹I-iodo-metil-norcolesterol después de supresión con dexametasona. Los aldosteronomas se muestran como una captación unilateral mientras que la enfermedad difusa le muestra ya sea como captación o ausencia bilaterales, sin embargo puede no ser demostrativa de lesiones pequeñas.

El tratamiento de las lesiones demostradas es la adrenalectomía ipsilateral, de preferencia con técnica de invasión mínima. En el preoperatorio, se recomienda el manejo de acuerdo a cada caso, con espironolactona, antihipertensores y potasio para hacer más fácil el control de la hipertensión, permitir restaurar los niveles de K⁺. Favorecer la recuperación a la glándula contra lateral. Es conveniente advertir a los enfermos que quizá permanezcan hipertensos, pero que requerirán mucho menos medicamentos después del procedimiento. De hecho en todos los casos es muy importante vigilar las dosis para no ocasionar hipotensión iatrogénica.

En aquellos pacientes sin lesión demostrable, el manejo debe ser médico a base de antagonistas de los receptores a mineralocorticoides. La espironolactona se prescribe a razón de 50 a 400 mg por día en dos dosis. La espironona A es un antagonista que no se fija a los receptores androgénicos, y por ello tiene menos efectos colaterales que la espironolactona. La dieta debe ser hiposódica estricta (menos de 100mEq/día), habrá que eliminar el tabaquismo, el consumo de alcohol, combatir la obesidad y favorecer el ejercicio.

Hipercortisolismo.

Es conveniente tener en cuenta que la causa más común de hipercortisolismo, es la administración de glucocorticoides exógenos. La mayoría de las veces los

corticoides endógenos en cantidades mayores a las fisiológicas, se originan por hipersecreción de HACT (enfermedad de Cushing) y son los responsables de entre el 70% y el 80% de los casos, 10% son debidos a tumores no endócrinos, productores de HACT ectópica y los restantes (10%-20%), se deben a problemas propios de la corteza suprarrenal, en la cual el cortisol se produce en la capa fascicular y la hipersecreción se puede deber a adenoma, hiperplasia nodular, o carcinoma. Las manifestaciones clínicas de las alteraciones mencionadas, constituyen el habitualmente llamado síndrome de Cushing (SC). El SC espontáneo, es raro con una incidencia de dos casos por un millón de habitantes por año.

Obviamente, el diagnóstico diferencial inicial, debe tener como propósito descartar que sea por administración exógena (iatrogénica), y esto depende básicamente de la historia clínica.

A continuación, hay que demostrar si realmente hay exceso de cortisol, lo que se hace directamente a través de su determinación en orina de 24 horas, recomendándose que se repita por dos o tres días consecutivos.

Si se demuestra el exceso, es necesario establecer o eliminar su dependencia de la HACT. Esto lo permite la determinación en una muestra sanguínea vespertina, o preferiblemente de media noche para determinar los niveles de HACT y cortisol. Si la concentración de este último está por arriba de $50\mu\text{dL}$ y la de HACT es de $5\mu\text{g/mL}$ o menos, la producción de cortisol es independiente de la hipófisis, y el problema se debe catalogar como SC primario. En contraste, si la concentración de HACT es mayor de $50\mu\text{g/mL}$, entonces el exceso de cortisol, podría depender del exceso pituitario, o bien de que el paciente sea portador de un tumor productor de HACT ectópica, o curse con un problema hipotalámico con exceso de liberación de HLC. Las mismas determinaciones, pero en saliva en dos noches distintas antes de acostarse (11pm), es igualmente segura, con especificidad y sensibilidad del 95%, y evidentemente más cómoda que haciéndolo en sangre por veno punción a media noche; actualmente tiende a ser la prueba de elección.

Ambas, han desplazado a la que se consideró tradicional, y que se efectuaba a base de la prueba de supresión mediante una dosis alta de dexametasona, en la cual a los pacientes sospechosos, se les administran 2 mg cada seis horas por dos días y después midiendo los niveles de cortisol plasmático y urinario. El razonamiento es que estas dosis elevadas, deben suprimir las cifras de cortisol (50% o más) si este es producido por problemas de la hipófisis. En sujetos con adenomas, neoplasias malignas suprarrenales y producción ectópica, esto no sucede. Aún se emplea en sitios en los que la tecnología moderna no ha sido implementada.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de SC, es conveniente determinar la causa del mismo. Actualmente los estudios de imagen como el US, TAC y la RNM han literalmente revolucionado su estudio. En particular con las lesiones adrenales, la TAC permite mejor resolución espacial, aunque la evaluación completa de una lesión posiblemente maligna, debe incluir una RNM, recordando que estas lesiones pueden ser irregulares, grandes y que a menudo cuando se identifican ya tienen metástasis. Los estudios de imagen de estas glándulas **sin** evidencia bioquímica de posible enfermedad, pueden generarle al clínico, al cirujano y al paciente un gran

problema de encontrarse una lesión no funcional, lo cual llega a suceder hasta en el 5% de las glándulas normales (incidentaloma).

Adenomas.

Los adenomas se encuentran del 2% al 8% de la población general y además de la TAC, la gammagrafía con 6β -iodometil-19-norcolesterol marcado con I 131 puede identificarlos, aunque su principal utilidad es en algunos casos de hiperplasia macronodular adrenocortical, en pacientes en los que otras pruebas de imagen no son concluyentes. Se manejan con adrenalectomía.

Carcinoma adrenocortical.

Los carcinomas de la corteza son muy raros (1 por millón).

La hormona que generalmente produce es el cortisol, es una lesión rara que afecta por igual a hombres y mujeres entre la cuarta y la quinta década de la vida. Cuando se detectan generalmente son >5 cm y pueden tener hemorragia, necrosis y a menudo depósitos de calcio. Llegan a crecer mucho, e invadir las estructuras vecinas incluyendo el riñón, hígado, bazo páncreas y diafragma a grado tal que a veces es difícil determinar de donde provienen. Tienen cierta predilección a invadir las venas adrenales y renales, y de ahí seguir a la cava inferior, creciendo en dirección al corazón.

En los sujetos con síndrome de secreción ectópica de HACT, hay que recurrir a los estudios de imagen, con cortes cada 0.5cm de tórax, abdomen y pelvis.

Hiperplasia macronodular bilateral.

Entre el 10% y el 40% de los pacientes con SC, tienen hiperplasia adrenocortical bilateral, asociadas con uno o más nódulos, los cuales llegan a ser hasta de 4 cm de diámetro, el peso glandular puede alcanzar de los 60 gr hasta los 200gr, constituyen menos del 1% de los casos de SC endógeno y se han descrito como parte del la NEM1. Afecta más frecuentemente a sujetos entre la quinta y sexta década de la vida. Algunos autores les consideran como resultado de una hipersecreción de HACT que escapó a ella convirtiéndose en autónoma. Evidentemente ante esta sospecha habrá que estudiar detenidamente a la hipófisis.

Tienen la característica de que al administrarse HACT, se incrementa la producción de cortisol debido a que son una masa de tejido funcionante, a diferencia de lo que sucede en casos de enfermedades infiltrantes o lesiones metastásicas, en las cuales no hay respuesta por la disminución de las células nativas. Con mucha frecuencia son hallazgos incidentales.

Se ha manejado con adrenalectomía unilateral de entrada, para que al disminuir la masa funcional, se disminuya el impacto de la hipersecreción, quedando siempre con la posibilidad de una segunda intervención, para remover a la otra glándula de ser necesario.

Hasta ahora se ha considerado que el SC adrenal, se origina porque el tejido previamente sujeto a estimulación de la HACT se vuelve autónomo. Sin embargo cada día se cuenta con más información sobre la posibilidad de que estas lesiones nodulares o hiperplasias, no son tan autónomas, sino que sus receptores específicos

de membrana se volvieron “aberrantes”, y obedecen a otros compuestos que evidentemente están fuera del control de la retroalimentación del cortisol. Los receptores aberrantes identificados son de origen diverso, entre ellos se incluyen los que responden al péptido gastrointestinal (PGI), a la vasopresina, los -adrenérgicos, a HL, etc. Esto ha ocasionado a que ahora se trabaje intensamente, para poder establecer con más precisión no sólo este mecanismo, sino diseñar las pruebas específicas que permitan identificar a estos receptores aberrantes, para así poder bloquearles específicamente, con recursos farmacológicos.

Enfermedad nodular primaria pigmentada.

Unas cuantas decenas de casos de SC, se atribuyen a nódulos bilaterales, pigmentados y pequeños, a lo que se ha llamado enfermedad nodular primaria pigmentada, en el cual las lesiones son de 2 mm a 4 mm, los cuales al corte son negros o café oscuros. Se presentan clínicamente como SC, pero los pacientes son bastante más jóvenes que en la macronodular (50% antes de los 15 años de edad y el resto antes de los 30 años). Se han descrito algunos casos de SC cíclico, o con recaídas que coinciden con estas lesiones, las que cuando se asocian a tumores mesenquimatosos, pigmentación cutánea, tumores de nervios periféricos y lesiones mamarias o testiculares, integran el llamado complejo de Carney (1934-). Se maneja con adrenalectomía bilateral.

Es evidente que el SC adrenal, debe ser tratado básicamente con medidas quirúrgicas, sin embargo en algunas ocasiones se requiere de manejo médico debido a los riesgos quirúrgicos de algunos enfermos. Este se hace a base de antagonistas de los receptores de glucocorticoides y de aquellos que regulan la esteroidogénesis. El ketoconazol es eficaz y tiene pocos efectos colaterales. Existen otros medicamentos como el mitotano (del que se dispone con más facilidad y hay más experiencia en su manejo), metirapona, etomidato y la aminoglutetimida, las cuales son de empleo restringido, y a veces difíciles de obtener. Se emplean con más frecuencia en sujetos portadores de SC por secreción ectópica de HACT.

Hipoandrogenismo.

Hipoplasia adrenal congénita asociada a cromosoma X.

Es una anomalía rara, recesiva y ligada al cromosoma X, en la cual la órgano génesis adrenocortical se ve afectada por el borramiento o la mutación del gen DAX1, Desde luego, existe déficit de cortisol y aldosterona lo que se manifiesta por hiponatremia, hiperkalemia, acidosis e hipoglicemia.

En la capa reticular, existe un claro déficit de la síntesis de de DHEA y DHEAS, lo que en la pubertad se manifiesta como deficiencia de andrógenos corticales, aunque esta no sea muy evidente, como es el caso de algunos niños en los que no descienden los testículos o tienen micropene, presentando lesiones urogenitales y sordera. Sin embargo como su actividad se nota con los cambios sexuales secundarios, estos se manifiestan en la pubertad como ausencia de vello pubiano y axilar o crecimiento testicular. En otros el déficit se nota hasta la edad adulta.

Hiperandrogenismo.

La secreción precoz de andrógenos en la hiperplasia adrenal congénita, se origina por la deficiencia de una de las cinco enzimas que se requieren para la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal, siendo la más comúnmente afectada la 21-hidroxilasa ((21-OH). Si la falla es muy severa, se genera la modalidad *perdedora de sal*, la cual además del problema mineralocorticoide, se manifiesta como virilización en las recién nacidas, pero sin gran cambio en los varones. Si la deficiencia es parcial, se da la variedad *virilizante simple* la que ocasiona amenorrea anovulatoria en mujeres y oligoespermia, en hombres.

Se maneja a base de esteroides, con el problema concomitante de su administración crónica, por lo que algunos grupos han recomendado la adrenalectomía bilateral laparoscópica, particularmente en casos muy severos que requieren de dosis altas supresoras de hidrocortisona.

Carcinomas adrenales.

En ocasiones secretan andrógenos o en combinación con el cortisol. En la mujer la producción anormal de andrógenos, se manifiesta por hirsutismo, virilización, cambio de voz, calvicie tipo masculina y oligomenorrea. En los varones llega a ocasionar ginecomastia y atrofia testicular (tumores feminizantes), se asocian a pérdida de la libido e impotencia y secretan androestenodiona que en los tejidos periféricos se convierte en estrógeno.

Tienden a dar metástasis óseas, por lo que además de los rastreos en tórax, abdomen y pelvis, de referirse sintomatología ósea, habrá que incluir gamagrafía y estudios radiográficos.

La propuesta de clasificación de este tipo de neoplasias propuesta por la OMS en 2004, considera estadio I y II a tumores <5 cm o >de 5 cm respectivamente. Como estadio III a los invasores locales o con compromiso de los ganglios linfáticos regionales, el IV se refiere a las lesiones que invaden a los órganos adyacentes o tienen metástasis a distancia. Actualmente hay una marcada tendencia a encontrar más tumores en estadio II, sin duda por la disponibilidad de metodología de imagen. El tratamiento de elección para los estadios de I a III es la adrenalectomía abierta y en bloque, **sin** abrir la cápsula tumoral, aun si hay crecimiento hacia la cava, con apoyo con técnicas de circulación extracorpórea, se tienen buenos resultados. La resección laparoscópica **no** es el manejo de elección, ya que se acompaña de un altísimo número de recurrencias locales.

El mitotano se ha empleado para el tratamiento médico, pero los resultados no son muy buenos, sin embargo hay algunos reportes esporádicos de sobrevida razonable. Para combatir los efectos del exceso de cortisol, se pueden emplear los adrenostáticos como el ketoconazol.

Masas adrenales identificadas accidentalmente.

Estos son tumores “que ocurren” o “que pasan” (L. *incidere*) y que actualmente se llaman *incidentalomas*, se diagnostican en el 0.35% al 4.38% de los enfermos, que por causas no endócrinas son sometidos a TAC. La edad media de estos sujetos es de 64 años (18-84 años), el tamaño promedio de la lesión es de 3 cm (1-20 cm)

y entre el 6.9% y el 15% son bilaterales. La gran mayoría son adenomas corticales no funcionantes, y tienden a ser más frecuentes en sujetos con diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad.

Es evidente que en cuanto se efectúa el diagnóstico, el radiólogo se sorprende, el cirujano se preocupa y el paciente se angustia, por lo que de inmediato, habrá de establecerse una ruta a seguir, sin olvidar que lo más importante de inicio es establecer si son hiperfuncionantes, aunque el exceso hormonal no haya dado datos “floridos”, es decir se trata de un problema bioquímico que es “subclínico” (aunque a veces si se buscan con más detenimiento, quizá algo se encuentre). Para ello habrá que someter a **todos** los portadores, a estudio cuidadoso de los perfiles endócrinos y bioquímicos, los que son idénticos a los ya descritos con anterioridad, aunque habrá que tener cuidado no tanto el los excesos o las carencias, sino en variaciones fisiológicas como puede pasar con el ritmo del cortisol. En conclusión si finalmente se determina que es funcionante deberá removerse.

Si la masa finalmente no es funcionante, habrá que detenerse a observar el tamaño y sus características. Si es quística podría intentarse la aspiración, aunque no todos los grupos lo aconsejan, pudiendo bastar con darle seguimiento cada seis meses, de permanecer estable esta deberá ser la conducta. Pero si empieza a crecer, sea o no funcionante, habrá que extirparle. Una lesión sólida y >5 cm, hay que removerla, si es <5 cm basta con observarle y repetir periódicamente los perfiles de laboratorio.

El 5% de estas lesiones inesperadas, pueden ser feocromocitomas clínicamente no muy floridos. Todos deben ser sometidos al estudio bioquímico, y es una buena precaución es el manejo preoperatorio considerando esta posibilidad.

Hasta el momento, se sigue teniendo reserva acerca de las biopsias con aguja, y quizá sólo tenga aceptación dentro de grupos de estudio. La interpretación de las muestras de aspiración, requiere de patólogos con experiencia y desde luego personal experimentado en la toma. ¡NUNCA! deben intentarse sin haber descartado antes la posibilidad de feocromocitoma.

Feocromocitomas. (Gr. *phaios* = pardo, oscuro + Gr. *Cromo* = color)

La mayor concentración de células cromafines está en la médula suprarrenal, pero claro, no es el único sitio ya que se les encuentra también en los ganglios simpáticos del cuello, mediastino, abdomen y pelvis.

Son lesiones productoras de adrenalina, noradrenalina y dopamina, pudiendo al crecer, dar origen a tumores funcionantes hipersecretores de dichas catecolaminas. Si bien la mayoría se localiza en las suprarrenales, entre el 9% y 23% de ellos lo hacen en los sitios extraadrenales mencionados, a donde con frecuencia se les denomina paragangliomas. Es conveniente recordar que la mayoría de las veces, el diagnóstico y manejo se orienta hacia el las glándulas, y se llega a ignorar el hecho de la posibilidad extraglandular y que las variedades hereditarias son multifocales, pudiendo cursar con lesiones en varios sitios.

Son raros, constituyen el 0.3% de los enfermos con hipertensión secundaria, y se considera un tumor potencialmente letal si no se diagnostica oportunamente

omo se señaló, los más se localizan en la médula suprarrenal, el 10% afectan a ambas glándulas, poco menos del 10% son malignos. La mayoría son esporádicos,

pero también pueden ser de índole familiar, heredándose como autosómicos dominantes, en algunas ocasiones se asocian al síndrome de von Hippel Lindau; el 16% se relaciona con otras enfermedades endócrinas, como carcinoma medular del tiroides e hiperplasia paratiroidea (NEM2), y hay que tener presente que, los pacientes con neurofibromatosis tipo I, tienen propensión a padecerlo (0.1%-5.7%), asociación que es más frecuente en mujeres.

Los enfermos padecen hipertensión arterial, que a menudo se presenta con crisis paroxísticas, con cefalea, sudoración, palpitaciones y a veces pánico y ansiedad. En ocasiones son hipertensos “estables” que cursan con crisis súbitas que agravan el problema presentándose en forma paroxística, a veces una vez a la semana, con duración menor a una hora. No existe un estímulo desencadenante bien definido, pero a veces lo genera el ejercicio, trauma o cambios de postura. Aunque no siempre, pero sí como una complicación grave, se identifica una miocardiomiopatía inducida por catecolaminas, con función cardíaca comprometida que mejora considerablemente después del tratamiento quirúrgico. También en ocasiones se presentan crisis multisistémicas con grandes variaciones en la presión arterial, fiebre, acidosis metabólica, insuficiencia renal y respiratoria, edema pulmonar así como trastornos mentales. Este cuadro con alguna frecuencia, pero no siempre, se presenta también cuando hay necrosis de un tumor voluminoso.

El diagnóstico inicialmente debe ser por medio del laboratorio, y se basa en la medición en plasma de las catecolaminas y los productos de su degradación, lo que actualmente se logra con gran precisión. Algunos grupos piensan que la medición de las catecolaminas en orina, son la prueba de elección determinándose las totales y las metanefrinas, ya que el 95% de los enfermos las tiene elevadas. Ambas son muy confiables, la primera tiene sensibilidad de 99% y la segunda del 97%. Por ello, se considera que la primera prueba ante la sospecha, debe ser la medición de las metanefrinas libres en plasma, lo que de resultar negativa, prácticamente descarta al feocromocitoma como causa de la hipertensión o de los otros datos clínicos ya mencionados. Desde luego podrían existir algunos falsos positivos, particularmente en consumidores de grandes cantidades de café, o pacientes bajo tratamiento con anti depresivos tricíclicos y fenoxibenzamina.

Una vez establecido el diagnóstico es muy importante identificar a la lesión, descartar o confirmar la bilateralidad, y conocer el tamaño y relaciones con tejidos circunvecinos. Esto se hace con técnicas de imagen como la TAC y la RNM o con gammagrafía con metaiodobenzil guanidina. La TAC es muy útil para evaluar lesiones adrenales, y la RNM para las extrasuprarrenales, ambas son muy específicas. El gammagrama, quizás sea útil cuando las anteriores no son muy claras, pero además puede orientar a más estudios como por ejemplo la demostración, de captación, en otros sitios extraadrenales, lo que obligaría a descartar NEM2.

Las pruebas de estimulación o supresión casi, no se emplean, aunque suelen ser de alguna utilidad en casos marginales de hipertensión arterial con cifras en los límites normales altos de catecolaminas, para ello se emplea más comúnmente, la de supresión con clonidina o estimulación con glucagon.

La mayoría de estas lesiones son benignas, sin embargo la cirugía es la única forma de curarles, lo que se logra en el 90% de los casos. La morbilidad del

procedimiento es actualmente muy baja (<6.5%) con una morbilidad de entre el 3% y el 36%. En 1992 se efectuó la primera resección con técnica laparoscópica, y actualmente debe considerarse como la de elección, quizá eso es lo que ha abatido la mortalidad que en 1951 era >20%. Desde luego la técnica abierta tiene indicación si la lesión es >6 cm, existe localización extraglandular, o se considera por medio de las técnicas de imagen, que no va a ser posible resecarlo totalmente con este recurso, o porque existen muchas posibilidades de malignidad.

Al igual que para otros problemas endócrinos, el manejo preoperatorio es esencial. Los bloqueadores alfa y beta son indispensables. La fenoxibenzamina, vieja conocida antagonista alfa adrenérgica, se debe iniciar mínimamente una semana antes de la cirugía, aunque es preferible administrarle por unas 4 semanas. Los bloqueadores beta, se empiezan tres días antes del procedimiento, en aquellos con arritmias o taquicardia persistente o refleja, asociada al efecto alfa de la fenoxibenzamina. Esta preparación tiene como objeto el bloqueo preoperatorio de la acción de las catecolaminas, así como evitar variaciones considerables en la presión arterial durante el abordaje y la manipulación de la glándula, así mismo ayuda a que el corazón se recupere de la cardiomiopatía ya referida. La alfa-metil-para-tirosina, abate en el preoperatorio a las catecolaminas que están en la glándula, con lo que se controla mejor la presión arterial y hay menos hemorragia en el lecho quirúrgico. Bajo ninguna circunstancia hay que prescribir antidepresivos tricíclicos, metoclopramida, droperidol y naloxona.

En casos bilaterales, tradicionalmente se han resecado ambas glándulas, con lo que el paciente vivirá siempre dependiendo de la sustitución hormonal. Actualmente hay una tendencia a la resección parcial de las glándulas dejando un remanente de corteza.

El manejo anestésico cuidadoso es esencial, básicamente controlando la hipertensión al inicio y durante la manipulación de la lesión, y la hipotensión una vez que se reseca. El nitro prusiato, se emplea de inicio, otros recomiendan el fenoldopan. El sulfato de magnesio es muy útil, se administra a manera de bolo antes de la intubación, seguida con goteo durante el procedimiento, con lo que se inhibe la liberación de catecolaminas, además de ser antiarrítmico y tener propiedades vasodilatadoras.

En el posoperatorio deben ser manejados en la unidad de cuidados intensivos. Los que tienen variedades hereditarias, deberán ser seguidos de por vida.

Feocromocitoma hereditario.

30% de los casos, se asocian a NEM, síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1, o son resultado de las mutaciones en los genes de la succinato deshidrogenasa, lo que resulta en el *síndrome de paragangliomatosis familiar*. Todos están asociados a una herencia con patrón autosómico dominante y penetración variable. Precisamente a medida que se han entendido las alteraciones genéticas, y la exactitud de los recursos de laboratorio actuales, ha sido posible la identificación de los individuos y las familias que están en alto riesgo de padecerlo. Parece ser que su historia natural es única, en el sentido de que tienden a ser bilaterales y que rara vez son malignos lo que podría justificar como el mejor recurso quirúrgico para su tratamiento, a la ya mencionada adrenalectomía bilateral parcial laparoscópica.

Neoplasias Endócrinas Múltiples. (NEM)

Se trata de un grupo de síndromes en los que como su nombre lo indica, están afectadas por lesiones tumorales (hiperplasia, adenomas y carcinomas), varias glándulas de secreción interna u órganos, con una o más funciones endócrinas como el páncreas, y que por afectar a familiares, se le considera un trastorno genético. Los tumores pueden concurrir es decir ser sincrónicos, o bien hacerlo en diferentes momentos, siendo metacrónicos. Como otros problemas hereditarios, en general afectan a pacientes más jóvenes y tienden a ser más agresivos. Las glándulas afectadas habitualmente son hipófisis, tiroides, paratiroides, adrenales y el páncreas endócrino. Algunas asociaciones son más frecuentes que otras, y con alguna repetición, pueden comportarse de inicio como hiperplasias benignas para transformarse más adelante en francos carcinomas.

El término incluye la secreción de hormonas de origen péptido y la participación de múltiples "sitios" secretores, que van apareciendo a medida que avanza la enfermedad (metacrónicos). Las neoplasias aunque mayoritariamente benignas, tienden a tener potencial maligno y no es raro que más que únicas, se localicen en varios sitios.

Se clasifican en NEM tipo I y NEM tipo 2. La NEM 2 a su vez ha sido subdividida en NEM 2A y NEM 2B y cáncer medular de tiroides (CMT) variedad familiar. Ambas a su vez cursan como se verá más adelante con "variantes".

Aunque algo raro, alguna vez podrían coexistir las alteraciones genéticas que caracterizan a ambas NEM.

NEM 1

Se trata de una alteración autosómica dominante, con casi el 100% de penetrancia del gen NEM I que se localiza en el cromosoma 11q13. Cursa con tumores endócrinos y no endócrinos. Su predominancia oscila entre 0.01 a 2.5 por mil.

Entre el 83% y el 97% de los casos, se manifiesta con adenomas de paratiroides, del 38% al 84% con tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos (42% son gastrinomas) y del 16% al 65% con tumores de la hipófisis anterior (22% son prolactinomas). A esta patología, descrita por primera vez en 1954, también se le ha conocido como síndrome de Wermer (1900-1975).

Generalmente el diagnóstico se hace en la cuarta década de la vida, pero en algunos hasta la quinta. Es evidente la importancia de su sospecha, porque esto permite el manejo de todas las endocrinopatías existentes, la detección de lesiones malignas, la identificación oportuna de familiares con el consecuente tratamiento temprano y en su caso la consejería genética adecuada.

Hiperparatiroidismo primario.

El HPP es la manifestación más común del NEM I (82%-95%), se ocasiona por hiperplasia o adenomas múltiples e inicia tempranamente en personas entre los 20 y los 25 años de edad. En esta variedad, son más frecuentes las glándulas súper numerarias y heterotópicas Parece ser que en estos casos existe una gran tendencia a la proliferación de células paratiroides, ya que la frecuencia de HPr después de una paratiroidectomía aparentemente exitosa, es de más del 50% a los 12 años. Por ello, no existe manejo quirúrgico ideal, y algunos grupos recomiendan

la paratiroidectomía total con remoción del timo y autotrasplante heterotópico de un fragmento glandular, la otra técnica es semejante a la anterior sólo que dejando un fragmento glandular “in situ”, con una grapa para poder identificarle en caso de recurrencia y facilitar su remoción de considerarse necesario.

Tumores endócrinos pancreáticos. (TEP)

El TEP que se asocia más frecuentemente es el *gastrinoma*, por lo que cursa con el llamado síndrome de Zollinger (1903-1992)-Ellison (1918-1970) que hasta en un 40% de los casos de NEM I es la primera manifestación clínica, no siendo rara su localización duodenal, de hecho en algunas series se comunica como la más frecuente. Le sigue, el *insulinoma*, que no siempre, pero a veces (10%) es multifocal y maligno, afectando a entre el 7.2% y el 12% de los casos de NEM I.

El *VIP-oma*, más raro (9%), es multifocal (4%) y con tanto potencial maligno, que cuando se diagnóstica, hasta el 50% ya tienen metástasis hepáticas o en ganglios linfáticos. El *glucagonoma* (5%-17%) se localiza frecuentemente en la cola del páncreas, y al momento del diagnóstico llega a tener hasta 6 cm de diámetro, es por demás agresivo. Los *somatostinomas* menos frecuentes, cursan con lesiones intra y extrapancreáticas, y son bastante malignos. Los tumores *liberadores de polipéptido* son más raros.

Tumores de la hipófisis anterior.

Los prolactinomas o adenomas lactotropos son los más frecuentes, pero los hay somatotropos, corticotropos, tirotropos y en mucho menor proporción gonadotropos. Se llegan a presentar incluso como no funcionantes pero sí con efecto de masa.

Otros tumores endócrinos en NEM I.

Entre estos se encuentran los *carcinoides* (timo, bronquios, estómago), *adrenales* (feocromocitoma, aldosteronoma), *tiroideos* (bocio, adenomas).

Lesiones cutáneas.

Como es de comprender, estas lesiones son con frecuencia una de las causas por las que los pacientes buscan espontáneamente atención médica, y desde luego están a la vista del clínico experimentado. El 85% de los enfermos presentan *angiofibromas*, y se insiste en recordar que la presencia de múltiples angiofibromas faciales, es relativamente específica de esta NEM, siendo también común en la esclerosis tuberosa. El 70% de los portadores de NEM I tienen *colagenomas*. Igualmente se identifican *lipomas* y *manchas cafés con leche*.

Otros tumores.

Se ha descrito la presencia de *melanomas*, *leiomiomas* y *ependimomas*.

NEM 2.

En esta variedad, se afecta las glándulas tiroides, médula adrenal y paratiroides y a diferencia de NEM 1, es de una franca evolución de hiperplasia a adenomas y de ahí a carcinoma. Como ya se señaló se clasifica en dos variedades la 2A y la

2B. También se incluye en este grupo al llamado carcinoma *familiar* medular del tiroides (CFMT) en la que el CMT es la única manifestación. Todos se heredan como síndromes autosómico dominantes, y resultan de mutaciones del proto-oncogén RET, descubierto en 1985 y localizado en el cromosoma 10q11.2, que codifica a un receptor de la tirosin-quinasa, que es vital para la transducción intracelular y que está ampliamente expresado en las células de la cresta neural, incluyendo los nervios periféricos, el sistema nervioso enteral, las células C del tiroides, del aparato urogenital y las cromafines de la médula adrenal. Aproximadamente el 50% de los casos con alguna de las dos variedades, cursan con feocromocitoma. La evidente ventaja que permite la información genética, es que facilita normar las decisiones terapéuticas, como por ejemplo la tiroidectomía profiláctica, en aquellos pacientes susceptibles antes de que el tumor de metástasis. En 98% de los casos con NEM 2, tienen mutaciones RET, pero si se identifican a familiares sin RET por el estudio genético, ya no se requerirán todos las demás pruebas para excluirles.

NEM 2A.

Constituyen el 75% de los síndromes NEM 2

Entre el 95% y el 100% de los pacientes cursan con carcinoma medular del tiroides (CMT), 50 % con feocromocitoma y el 20% con hiperparatiroidismo. También se le conoce como síndrome de Sipple (1930-).

Las mutaciones RET son las responsables de la aparición de este tumor, que llega a tener una expresión variable, puede aparecer en diferentes edades y tienen algunas variantes de crecimiento, dependiendo de la mutación, sin embargo su penetración es tan alta, que el 90% de los portadores desarrollarán una masa palpable o niveles de calcitonina en sangre anormales, pudiendo aparecer antes o al mismo tiempo que el feocromocitoma y el HPTp.

Así mismo, presenta variables en los cuales puede coexistir amiloidosis cutánea tipo liquen, y enfermedad de Hirschsprung (1830-1916).

Precisamente los estudios de esta patología, han permitido a partir de muestreo genético, el nacimiento de la era novedosa de la *cirugía profiláctica*, ya que la identificación mutaciones en el proto-oncogén RET, permiten detectar a los portadores y permiten con ello la cirugía preventiva o “preclínica”, literalmente planeada a la medida, para eliminar una posible causa de muerte por cáncer.

El HPP se caracteriza por hipercalcemia moderada y a menudo cae dentro de la clasificación de HPPA. Se encuentra tumores paratiroides entre el 20% y el 30% de los miembros de la familia afectada, y rara vez es la primera manifestación de este síndrome; habitualmente se encuentran cuando los pacientes tienen en promedio 38 años de edad, y sólo el 12% presentan recurrencia después del tratamiento quirúrgico.

NEM 2B.

Es la más característica y agresiva de los síndromes NEM2; el pronóstico es grave. Las personas afectadas son niños o jóvenes, y tienen anomalías del tejido conectivo que se manifiesta con el crecimiento desproporcionado de los huesos

largos, las costillas y el cráneo lo que les da una apariencia “marfanoide”, con alteraciones en los labios y mayor laxitud de los ligamentos de las articulaciones. También tienen engrosamiento de los nervios cornéales, neuromas mucosos y ganglio neuromas en el tubo digestivo, la conjuntiva, los labios y la lengua. Así mismo se encuentran ganglio neuromas en las glándulas salivales, páncreas vesícula biliar, aparato respiratorio alto y en la vejiga. La mitad de los portadores presentan feocromocitoma y la mitad no, y ninguno tiene HPTp.

Las asociaciones que incrementan la morbilidad de este síndrome, es el CMT y la ganglioneuromatosis intestinal, esta última ocasiona diarrea tan grave, que reduce considerablemente la calidad de vida y llega a ocasionar la muerte.

El CMT es muy agresivo, de hecho aún en niños recién nacidos se detectan focos microscópicos de la neoplasia, y antes del primer año de vida dan metástasis por lo que sólo sobreviven aquellos a los que se les efectúa tiroidectomía temprana.

El CFMT no se asocia con feocromocitoma ni a HPTp, y además de aparecer más tardíamente, su comportamiento es más indolente que el de los tumores originales, o los asociados a los verdaderos síndromes NEM2. Se explica este comportamiento porque resulta de una sola mutación que afecta nada más a un aminoácido del proto-oncogén RET.

Complejo de Carney (1934-)

Se trata de un síndrome de NEM, que bioquímicamente se caracteriza por hipersecreción crónica de somatotropina y sus respuestas paradójicas en la producción de cortisol, asociadas al compromiso de varios tejidos. Se hereda como una enfermedad autosómico dominante, habiéndose logrado codificar el gen para la quinasa proteínica A (QPA) localizándola en cromosoma 17q22-24. Se caracteriza por un compromiso cortico-adrenal nodular que cursa con pigmentación anormal de la piel y las mucosas, mixomas cutáneos y cardíacos, así como adenomas pituitarios, tumores testiculares, adenomas o carcinomas tiroideos y quistes del ovario. Evidentemente se origina por el compromiso de varios sistemas de señalización celular.

Síndromes PoliGlandulares autoinmunes (SPGA).

Los SPGA son endocrinopatías raras, de etiología autoinmune caracterizadas por la coexistencia de por lo menos insuficiencia de dos glándulas endócrinas, pudiendo estar asociados a otros problemas no glandulares de la misma naturaleza. Se han identificado dos subtipos aunque a veces cuando no existe compromiso adrenal se considera como un tercero. El diagnóstico se hace básicamente con el análisis funcional de los casos y ocasionalmente con pruebas sexológicas y genéticas.

SPGA 1

Generalmente se presenta en la infancia o inicio de la adolescencia, por lo que también se la llamado *poliendocrinopatía autoinmune juvenil*. Se le describe como el cuadro persistente de infección por candida (candidiasis muco cutánea crónica)

hipoparatiroidismo adquirido, enfermedad de Addison y distrofias ectodérmicas. Cuando se asocia a gastritis autoinmune se presenta anemia perniciosa. A pesar de que las manifestaciones clínicas se detectan tempranamente, los principales componentes se van presentando en los primeros 20 años de vida, e incluso algunos más pueden aparecer hasta la quinta década o más tarde. Son relativamente frecuentes en niños (1:600 a 1:25,000), con antecedentes de consanguinidad o descendientes de poblaciones de “pocos fundadores”, como sucede con algunos grupos de judíos iraníes y pequeños asentamientos en Finlandia y Sardina. En la población en general son más raros (<1:100,000/año) Se trasmite con autosómicos recesivos y afecta al gen regulador autoinmune del cromosoma 21.

SPGA 2

Es más común en adultos entre la tercera y la cuarta década, y es un poco más frecuente que la tipo 1 (1-2:100,000/año) Se caracteriza por falla de la corteza suprarrenal (40%-50%), asociada a enfermedad tiroidea (70%-75%), también se le conoce como síndrome de Schmidt (1863-1949) y se llega a asociar con diabetes tipo 1 (50%-60%). Ocasionalmente existe vitíligo, alopecia areata, falla gonadal, anemia perniciosa e incluso miastenia gravis. Se asocia a herencia poligenética dominante, y afecta genes del cromosoma 6. En esta no hay candidiasis pero algunas veces cursa con hipoparatiroidismo (0%-5%). Realmente es una constelación de alteraciones multiendócrinas y no endócrinas.

Efectos endócrinos tardíos del manejo de neoplasias malignas.

Con la actual detección oportuna y tratamientos eficaces, se ha logrado abatir considerablemente la mortalidad temprana de neoplasias como los que afectan al CNS de niños, así como a la leucemia linfoblástica y la enfermedad de Hodgkin en adolescentes. Actualmente se considera que en global esta sobrevida excede el 70% a más de cinco años.

Se acepta que del 20% y el 50% de los sobrevivientes tienen alteraciones hormonales ya sea como resultado del comportamiento de la neoplasia original, por el efecto citotóxico acumulado de la quimioterapia (QT) o por la dosis total de radiación. En este apartado exclusivamente se hará referencia a los efectos colaterales del manejo oncológico.

Eje hipotálamo hipófisis.

La radioterapia (RT) al SNC, órbita, cara o nasofaringe puede ocasionar disfunción hipotálamo-hipófisis, con falta de producción de hormonas liberadoras. Todo dependerá de la dosis total de radiación, el tiempo en el que se administró, la edad de tratamiento y el tiempo transcurrido después de la última dosis.

La liberación de HC, es la más comprometida, seguida del hipogonadismo hipogonadotrópico, el hipotiroidismo y la insuficiencia adrenal centrales así como hiperprolactinemia. A veces ocasionan pubertad precoz en ambos sexos.

Muchos niños tienen problemas de crecimiento, y esto obedece a varios factores, aunque los endócrinos son la falta de producción de HLHC de manera

directa, o indirectamente por hipotiroidismo o deficiencia de esteroides sexuales. Otros son de índole músculo esquelético.

Tiroides.

Esta glándula es muy sensible a la radiación. Puede presentarse hipotiroidismo primario, con niveles bajos de T4 y elevación de HET y la variante compensada con T4 normal y elevación de HET. Entre mayor sea la dosis de radiación, más pronto se presenta el problema. Existe controversia sobre el potencial de la quimioterapia para dañar a esta glándula, pero de lo que no cabe duda, es en el que resulta cuando se asocia a RT. Cuando se recurre a la administración de anticuerpos monoclonales marcados con yodo radioactivo, se ocasiona daño tiroideo si no se administran profilácticamente, dosis altas de yoduro de potasio (yodo estable), y aún con ello, hasta en el 50% de los casos se llega a detectar alguna disfunción.

En entre el 2% y el 65% de los sobrevivientes a la enfermedad de Hodgkin, se identifican nódulos, dependiendo del tiempo de seguimiento, llegándose a detectar lesiones malignas entre los 5 y hasta los 20 años posteriores a las dosis de radiación, encontrándose habitualmente carcinoma papilar bien diferenciado, y aunque en menor proporción, también folicular. Esta información, obliga a que se considere permanentemente a estos enfermos como de alto riesgo y en consecuencia se les atiendan integralmente, incluso mucho tiempo después de que los médicos tratantes de la neoplasia hayan dejado de verlos.

Falla gonadal primaria.

Tanto la RT como la QT pueden ocasionar disfunción gonadal.

En relación a la RT algo se puede hacer para tratar de reducir el daño colateral. A los testículos se les puede proteger contra la radiación, y la ooforopexia, permite colocar a los ovarios relativamente lejos de los sitios de RT pélvica, sin embargo es imposible protegerles totalmente. Los varones jóvenes, pueden guardar semen en un banco, y actualmente aunque aún sin gran evidencia de utilidad es factible la crió preservación de oocitos o de tejido ovárico. Algunos grupos han empleado análogos de HLG para proteger a estos tejidos durante el tratamiento.

La QT ocasiona algún daño a las células de Leydig productoras de testosterona, cursando con niveles altos de HL, sin embargo la mayoría tienen una pubertad y adolescencia normales. Por otro lado la lesión del epitelio germinal testicular, se manifiesta con oligoespermia o azoospermia, con niveles altos de HFE.

A diferencia de los varones, en las mujeres la QT produce infertilidad y pérdida de la producción hormonal. Parece ser que los ovarios prepuberales son más resistentes que los pospuberales, quizá porque estos tienen más folículos. Los esquemas actuales frecuentemente permiten la recuperación al cesar el tratamiento, pero puede presentarse menopausia prematura. La combinación de QT y RT es particularmente agresiva para estas mujeres.

REFERENCIAS

1. Agarwal C, Seigle R, Agarwal S, Bilezikian JP, Hyman JE, Oberfield SE. Pseudohypoparathyroidism: a rare cause of bilateral slipped capital femoral epiphysis. *J Pediatr* 2006; 149(3):406-408.
2. Agha A, Rogers B, Sherlock M et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4929-4936.
3. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005; 118(12):1416.
4. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(4):701-viii.
5. Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH. Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J Neurosurg* 2005; 102(2):189-193.
6. Al FM, Duh QY. Clinical manifestation of aldosteronoma. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):887-905.
7. Alkemade A, Friesema EC, Unmehopa UA et al. Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feedback in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4322-4334.
8. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2027-2037.
9. Almeida MQ, Villares MC, Mendonca BB. [Carney complex: a case report and literature review]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(4):544-554.
10. Antonelli A, Ferri C, Pampana A et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117(1):10-13.
11. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004; 32(4 Suppl):S146-S154.
12. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):293-313, viii.
13. Aron DC. Cushing's syndrome from bedside to bench and back: a historical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):257-69, vii.
14. Asgharian B, Turner ML, Gibril F, Entsuh LK, Serrano J, Jensen RT. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5328-5336.
15. Baloch ZW, LiVolsi VA. Unusual tumors of the thyroid gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(2):297-310, vii.
16. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118(7):706-714.
17. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance

- imaging in children and adolescents with cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5134-5140.
18. Batista D, Gennari M, Riar J et al. An assessment of petrosal sinus sampling for localization of pituitary microadenomas in children with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):221-224.
 19. Benito M, Asa SL, LiVolsi VA, West VA, Snyder PJ. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):570-574.
 20. Bergant D, Hocevar M, Besic N, Glavac D, Korosec B, Caserman S. Hereditary medullary thyroid cancer in Slovenia—genotype-phenotype correlations. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118(13-14):411-416.
 21. Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, ten DP. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest* 2005; 128(6 Suppl):585S-590S.
 22. Beus KS, Stack BC, Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(4):845-54, x.
 23. Bhalla K, Ennis DM, Ennis ED. Hypercalcemia caused by iatrogenic hypervitaminosis A. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(1):119-121.
 24. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004; 199(2):229-233.
 25. Bigozzi M, Melchionda S, Casano R, Palladino T, Gitti G. Pendred syndrome: study of three families. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(4):233-239.
 26. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006; 73(10):1769-1776.
 27. Binning MJ, Gottfried ON, Osborn AG, Couldwell WT. Rathke cleft cyst intracystic nodule: a characteristic magnetic resonance imaging finding. *J Neurosurg* 2005; 103(5):837-840.
 28. Blanes A, Sanchez-Carrillo JJ, az-Cano SJ. Topographic molecular profile of pheochromocytomas: role of somatic down-regulation of mismatch repair. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):1150-1158.
 29. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology* 2006; 83(3-4):189-199.
 30. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):767-75, ix.
 31. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):3106-3114.
 32. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3656-3661.
 33. Carneiro DM, Solorzano CC, Irvin GL, III. Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004; 199(6):849-853.

34. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003; 143(4):445-450.
35. Chan MR, Ziebert M, Maas DL, Chan PS. "My rings won't fit anymore". Ectopic growth hormone-secreting tumor. *Am Fam Physician* 2005; 71(9):1766-1767.
36. Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):51-66, viii.
37. Chiniwala NU, Woolf PD, Bruno CP, Kaur S, Spector H, Yacono K. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. *Thyroid* 2008; 18(4):479-481.
38. Coco G, Dal PC, Presotto F et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1637-1645.
39. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):769-89, xi.
40. Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):85-92.
41. Conn PM, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annu Rev Med* 1994; 45:391-405.
42. Connery LE, Coursin DB. Assessment and therapy of selected endocrine disorders. *Anesthesiol Clin North America* 2004; 22(1):93-123.
43. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6):1228-1234.
44. Coyle PK. Gender issues. *Neurol Clin* 2005; 23(1):39-vi.
45. Daneman D, Daneman A. Diagnostic imaging of the thyroid and adrenal glands in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):745-68, xi.
46. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006; 22(1):57-86, vi.
47. de Herder WW. [Giantism. A historical and medical view]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(52):2585-2590.
48. De ML, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5471-5477.
49. de VL, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1794-1800.
50. de VL, Phillip M. Children referred for signs of early puberty warrant endocrine evaluation and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):593-594.
51. Demers LM. Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):19-28.
52. Desai N, Kapoor A, Singh BK, Liu J. Bilateral adrenal adenomas and persistent leukocytosis: a unique case of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2006; 119(3):e3-e5.

53. Devendra D, Yu L, Eisenbarth GS. Endocrine autoantibodies. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):275-303.
54. Diedrich DA, Wedel DJ. Thyrotoxic periodic paralysis and anesthesia report of a case and literature review. *J Clin Anesth* 2006; 18(4):286-292.
55. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4890-4897.
56. Duh QY. What's new in general surgery: endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 2005; 201(5):746-753.
57. Duquia RP, de AH, Jr., Traesel M, Jannke HA. Cutaneous metastasis of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia IIB. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2):341-344.
58. Durairaj VD. Clinical perspectives of thyroid eye disease. *Am J Med* 2006; 119(12):1027-1028.
59. Ebeling T, Vierimaa O, Kytola S, Leisti J, Salmela PI. Effect of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations on premature mortality in familial MEN1 syndrome with founder mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3392-3396.
60. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart—Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):892-898.
61. Emmett M. Cardiac aldosterone synthesis? *Am J Cardiol* 2006; 97(7):1107-1108.
62. Eng TY, Boersma MK, Fuller CD et al. The role of radiation therapy in benign diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2):523-557.
63. Eszlinger M, Wiench M, Jarzab B et al. Meta—and reanalysis of gene expression profiles of hot and cold thyroid nodules and papillary thyroid carcinoma for gene groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1934-1942.
64. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144(5):643-647.
65. Fallat ME, Ignacio RC, Jr. Breast disorders in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(6):311-316.
66. Falorni A, Laureti S, De BA et al. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1598-1604.
67. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(1):189-206, x.
68. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):385-38x.
69. Frank-Raue K, Rondot S, Hoepfner W, Goretzki P, Raue F, Meng W. Coincidence of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2: mutations in the RET protooncogene and MEN1 tumor suppressor gene in a family presenting with recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4063-4067.

70. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med* 2006; 119(6):478-481.
71. Fuleihan G, Rubeiz N. Dermatologic manifestations of parathyroid-related disorders. *Clin Dermatol* 2006; 24(4):281-288.
72. Galland F, Kamenicky P, Affres H et al. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4957-4961.
73. Gaujoux S, Leenhardt L, Tresallet C et al. Extensive thyroidectomy in Graves' disease. *J Am Coll Surg* 2006; 202(6):868-873.
74. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2838-2843.
75. Gibson SC, Hartman DA, Schenck JM. The endocrine response to critical illness: update and implications for emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):909-29, xi.
76. Giordano R, Aimaretti G, Lanfranco F et al. Testing pituitary function in aging individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(4):895-8ix.
77. Gohh RY, Warren G. The preoperative evaluation of the trasplanted patient for nontransplant surgery. *Surg Clin North Am* 2006; 86(5):1147-66, vi.
78. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006; 22(1):105-18, vii.
79. Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB et al. New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2a. *ANZ J Surg* 2006; 76(7):586-590.
80. Grasberger H, Mimouni-Bloch A, Vantyghem MC et al. Autosomal dominant resistance to thyrotropin as a distinct entity in five multigenerational kindreds: clinical characterization and exclusion of candidate loci. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4025-4034.
81. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006; 33(2):455-502.
82. Gross E, Sichel JY. Congenital neck lesions. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):383-92, ix.
83. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3173-3182.
84. Habib T, Nelson A, Kaushansky K. IL-21: a novel IL-2-family lymphokine that modulates B, T, and natural killer cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6):1033-1045.
85. Hackett DA, Kauffman GL, Jr. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(4):689-700, vii.

86. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):725-44, x.
87. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Hyperparathyroidism in persons exposed to iodine-131 from the Hanford Nuclear Site. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12):6545-6548.
88. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):6348-6357.
89. Hanberg A. Common disorders of the pituitary gland: hyposecretion versus hypersecretion. *J Infus Nurs* 2005; 28(1):36-44.
90. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3776-3784.
91. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):105-114.
92. Hollmann MW, Strumper D, Herroeder S, Durieux ME. Receptors, G proteins, and their interactions. *Anesthesiology* 2005; 103(5):1066-1078.
93. Huang CL. The transient receptor potential superfamily of ion channels. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7):1690-1699.
94. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(1):1-26, v.
95. Igaz P, Igaz I, Racz K, Tulassay Z. [Hereditary tumours of the endocrine pancreas]. *Orv Hetil* 2006; 147(5):195-200.
96. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):479-491.
97. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4955-4962.
98. Israel GM, Krinsky GA. MR imaging of the kidneys and adrenal glands. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(1):145-159.
99. Izkson L, English JC, III, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2):193-208.
100. Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2006; 22(2):245-53, vi.
101. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6316-6322.
102. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):271-92, vii.
103. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(4):369-384.

104. Jimenez C, Habra MA, Huang SC et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):4142-4145.
105. Jobe AH. Thyroid replacement for congenital hypothyroidism: Optimizing outcomes. *J Pediatr* 2005; 147 (6):A2.
106. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5234-5240.
107. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1):11-20.
108. Kalechman Y, Sredni B, Weinstein T et al. Production of the novel mesangial autocrine growth factors GDNF and IL-10 is regulated by the immunomodulator AS101. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3):620-630.
109. Kallen CB. Steroid hormone synthesis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(4):795-816, x.
110. Kalro BN. Impaired fertility caused by endocrine dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(3):573-592.
111. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):3089-3099.
112. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3644-3650.
113. Karavitaki N, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):173-17x.
114. Katayama M, Nakase H, Kanaji K, Matsumura T, Chiba T, Tanaka A. Metastatic thyroid lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4):605-606.
115. Kaya H, Barbaros U, Erbil Y et al. Metastatic thyroid carcinoma. *N Z Med J* 2005; 118(1224):U1705.
116. Kempers MJ, van dS, V, Nijhuis-van der Sanden MW et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):418-424.
117. Khandwala HM, Chibbar R. An unusual cause of goitre and hypothyroidism. *CMAJ* 2004; 171(4):329.
118. Kim JW, Havelock JC, Carr BR, Attia GR. The orphan nuclear receptor, liver receptor homolog-1, regulates cholesterol side-chain cleavage cytochrome p450 enzyme in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1678-1685.
119. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):865-869.
120. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2009; 93(5):1031-1047.

121. Komninou J, Vlassopoulou V, Protopapa D et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):574-580.
122. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 317(5):273-277.
123. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5015-5017.
124. Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, Bahn RS. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):930-935.
125. Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):441-58, x.
126. Lang BH, Lo CY. Total thyroidectomy for multinodular goiter in the elderly. *Am J Surg* 2005; 190(3):418-423.
127. Langouche L, Van den BG. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):777-91, ix.
128. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP, Manns MP. [Autoimmune polyglandular syndromes]. *Internist (Berl)* 2005; 46(7):750-758.
129. Lantz M, Vondrichova T, Parikh H et al. Overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4784-4791.
130. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1031-1044.
131. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(1):117-36, vii.
132. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):361-364.
133. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(6 Suppl):105-119.
134. Lendel I, Horwith M. An update from the latest workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(4):737-49, viii.
135. Lesueur F, Cebrian A, Cranston A et al. Germline homozygous mutations at codon 804 in the RET protooncogene in medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2A patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3454-3457.
136. Leung AK, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2004; 70(3):543-550.

137. Lew JI, Jacome FJ, Solorzano CC. Neurofibromatosis-associated pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202(3):550-551.
138. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5478-5482.
139. Lodha R, Vivekanandhan S, Sarthi M, Kabra SK. Serial circulating vasopressin levels in children with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(3):220-224.
140. Lora MS, Waguespack SG, Moley JF, Walvoord EC. Adrenal ganglioneuromas in children with multiple endocrine neoplasia type 2: a report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4383-4387.
141. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2029-2034.
142. Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):803-816.
143. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2900-2905.
144. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):4065-4074.
145. Maheshwari HG, Bouillon R, Nijs J, Oganov VS, Bakulin AV, Baumann G. The Impact of congenital, severe, untreated growth hormone (GH) deficiency on bone size and density in young adults: insights from genetic GH-releasing hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2614-2618.
146. Majnik J, Patocs A, Balogh K et al. Overrepresentation of the N363S variant of the glucocorticoid receptor gene in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2796-2799.
147. Malchoff CD, Malchoff DM. Glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):315-26, viii.
148. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4873-4880.
149. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG et al. Parental origin of Gsalpha mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):3007-3009.
150. Marazuela M, Garcia-Lopez MA, Figueroa-Vega N et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3639-3646.
151. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(5):367-375.

152. Massoll N, Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):49-83.
153. Mayer A, Ploix C, Orgiazzi J et al. Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4484-4488.
154. McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV, Shah SM. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):669-85, viii.
155. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):331-338.
156. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(1):1-7, vii.
157. Mirallie E, Rigaud J, Mathonnet M et al. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *J Am Coll Surg* 2005; 200(2):203-207.
158. Mitsiades CS, Kotoula V, Poulaki V et al. Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in human thyroid carcinoma: mutational and functional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3662-3666.
159. Mittendorf EA, Liu YC, McHenry CR. Giant insulinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):575-580.
160. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(1):99-116, vi.
161. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med* 1997; 48:253-266.
162. Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2618-2623.
163. Muller HL, Emser A, Faldum A et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3298-3305.
164. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):432-438.
165. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005; 146(4):533-536.
166. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(2):257-2vi.
167. Napiontek U, Borck G, Muller-Forell W et al. Intrafamilial variability of the deafness and goiter phenotype in Pendred syndrome caused by a T416P mutation in the SLC26A4 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5347-5351.
168. Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(4):893-905, xi.
169. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B, Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2006; 202(1):181-190.

170. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005; 118(12):1340-1346.
171. O'Brien RF, Kifuji K, Summergrad P. Medical conditions with psychiatric manifestations. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(1):49-77.
172. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):753-781.
173. Oliva-Hemker M, Berkenblit GV, Anhalt GJ, Yardley JH. Pernicious anemia and widespread absence of gastrointestinal endocrine cells in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I and malabsorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2833-2838.
174. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg* 2006; 191(1):52-56.
175. Palma Sisto PA. Endocrine disorders in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4):1141-68, xi.
176. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5):2142-2144.
177. Pasiaka JL. What's new in general surgery: endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 2004; 199(3):437-445.
178. Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE. Sources of dietary iodine: bread, cows' milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3421-3424.
179. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):833-847.
180. Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, Visser TJ. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22(1):41-55, vi.
181. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2843-2850.
182. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Do Rego JL, Vaudry H, Kuhn JM. Evidence for a role of vasopressin in the control of aldosterone secretion in primary aldosteronism: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1566-1572.
183. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, van VG, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3243-3250.
184. Phelps CJ, Romero MI, Hurley DL. Growth hormone-releasing hormone-producing and dopaminergic neurones in the mouse arcuate nucleus are independently regulated populations. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(3):280-288.
185. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 191(3):418-423.
186. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW et al. Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4493-4502.

187. Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L et al. Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):602-607.
188. Rainey WE, Rehman KS, Carr BR. Fetal and maternal adrenals in human pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(4):817-35, x.
189. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72(4):623-630.
190. Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S et al. A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5779-5786.
191. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3329-3336.
192. Rivkees SA. Emergence and influences of circadian rhythmicity in infants. *Clin Perinatol* 2004; 31(2):217-2vi.
193. Roti E, Rossi R, Trasforini G et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2171-2178.
194. Ruan QG, She JX. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and the autoimmune regulator. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):305-317.
195. Ruberg FL, McDonnell ME, Trabb J et al. An intracardiac accessory thyroid gland. *Am J Cardiol* 2006; 97(6):926-928.
196. Rutland BM, Edgar MA, Horenstein MG. Hypomelanosis of Ito associated with precocious puberty. *Pediatr Neurol* 2006; 34(1):51-54.
197. Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):1-22, vii.
198. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1819-1825.
199. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martinez JA et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3851-3857.
200. Scillitani A, Guarnieri V, De GS et al. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5634-5638.
201. Senovilla L, Nunez L, de Campos JM et al. Multifunctional cells in human pituitary adenomas: implications for paradoxical secretion and tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4545-4552.
202. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169(6):575-581.
203. Shih MJ, Liao SL, Kuo KT, Smith TJ, Chuang LM. Molecular pathology of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):1159-1167.

204. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):787-801.
205. Silverman ES, Breault DT, Vallone J et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4):747-754.
206. Silverstein RL, Ram CV. Resistant hypertension. *Prim Care* 2008; 35(3):501-13, vii.
207. Singh RJ. Advances in metanephrine testing for the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):85-103.
208. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):875-885.
209. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(4):661-684.
210. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. *Dis Mon* 2004; 50(9):486-526.
211. Stepanian M, Cohn DE. Gynecologic malignancies in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15(3):549-568.
212. Stiller JW, Postolache TT. Sleep-wake and other biological rhythms: functional neuroanatomy. *Clin Sports Med* 2005; 24(2):205-35, vii.
213. Stricker T, Navratil F, Forster I, Hurlimann R, Sennhauser FH. Nonpuerperal mastitis in adolescents. *J Pediatr* 2006; 148(2):278-281.
214. Sturgeon C, Corvera C, Clark OH. The missing thyroid. *J Am Coll Surg* 2005; 201(6):841-846.
215. Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G, Lahita RG, Shoenfeld Y. The neuroendocrine-immune interactions in systemic lupus erythematosus: a basis for understanding disease pathogenesis and complexity. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(1):161-75, x.
216. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician* 2004; 69(2):333-339.
217. Terzi A, Altundag K, Saglam A et al. Isolated metastasis of malignant melanoma into follicular carcinoma of the thyroid gland. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(10):967-968.
218. Tews MC, Shah SM, Gossain VV. Hypothyroidism: mimicker of common complaints. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):649-67, vii.
219. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1):235-61, x.
220. Torrey SP. Recognition and management of adrenal emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):687-702, viii.
221. Trastour C, Rahili A, Chevallier A et al. Isolated bilateral adrenal choriocarcinoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(11):905-907.
222. Trueba SS, Auge J, Mattei G et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):455-462.
223. Tsang CC, Ko GT, Wong KK, Chan HS, Yu AW. Autoimmune polyendocrinopathy type II in a Chinese patient. *Hong Kong Med J* 2006; 12(5):385-387.

224. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):35-51.
225. Turton JP, Reynaud R, Mehta A et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4762-4770.
226. Udelsman R, Shaha AR. Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid cancer? *Lancet Oncol* 2005; 6(7):529-531.
227. Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):459-78, xi.
228. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Jr., Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3350-3359.
229. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Jr., Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3350-3359.
230. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):2993-2998.
231. Vanhorebeek I, Van den BG. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin* 2006; 22(1):1-15, v.
232. VanHouten JN, Yu N, Rimm D et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):580-583.
233. Vaughan ED, Jr. Diseases of the adrenal gland. *Med Clin North Am* 2004; 88(2):443-466.
234. Vermiglio F, Lo P, V, Moleti M et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):6054-6060.
235. Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1934-1938.
236. Walz MK. Extent of adrenalectomy for adrenal neoplasm: cortical sparing (subtotal) versus total adrenalectomy. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3):743-753.
237. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg* 2006; 191(3):400-405.
238. Wein RO, Weber RS. Contemporary management of differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1):161-78, x.
239. Wemeau JL, Caron P, Beckers A et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):841-848.

240. Wilson GR, Curry RW, Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician* 2005; 72(8):1517-1524.
241. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4963-4969.
242. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3345-3351.
243. Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Giuliano AE. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3208-3213.
244. Yeh MW, Lisewski D, Campbell P. Virilizing adrenocortical carcinoma with cavoatrial extension. *Am J Surg* 2006; 192(2):209-210.
245. Yip L, Lee JE, Shapiro SE et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198(4):525-534.
246. Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5649-5654.
247. Zhou W, Liu Z, Wu J et al. Identification and characterization of two novel splicing isoforms of human estrogen-related receptor beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):569-579.

CAPÍTULO 10

LA PIEL

*“Ella lo dijo, todo sucede en sábado; el nacimiento, la muerte,
la boda en el aire de los hijos, tu piel, mi piel llegó en sábado,
somos los dos la aurora, la sombra de ese día”*

Arridáis H.

Consideraciones generales.

También se le conoce como integumento (L. *integumentum* = envoltura, cobertura, disfraz) o cutis, es el órgano más grande del organismo y va de 0.25m² en el recién nacido hasta más de 2 m² en el adulto. Actúa como una cubierta flexible, que se amolda sobre el contorno corporal (¡aunque algunas veces también pende!). Regula la temperatura, permite la diaforesis, previene la pérdida no regulada de líquidos, proteínas y electrolitos y es un excelente órgano de relación. Protege al organismo de la influencia negativa del medio ambiente y agresiones físicas como la radiación solar, infecciones, cambios extremos de temperaturas y deshidratación. También posee funciones inmunes, endócrinas y nerviosas.

La epidermis y los apéndices cutáneos como son las uñas, folículos pilosos, así como las glándulas sudoríparas y sebáceas, se originan del ectodermo; las fibras elásticas de la dermis, lo hacen del mesodermo. Es decir, dos orígenes distintos, una función íntimamente relacionada. La epidermis en sí, no es la verdadera piel.

La dermis mesodérmica, está sujeta a traumatismos (accidentales o quirúrgicos), quemaduras, frío y a exposición a sustancias y radiaciones carcinógenas, que le hacen susceptible a lesiones muy graves.

Con mucha frecuencia se confunde con la capa superficial, sin embargo, la verdadera cubierta cutánea es la *dermis* (también conocida como corium (L. *hide* = pellejo, cuero, corambre), la que a su vez requiere para funcionar adecuadamente de su “cáscara” epidérmica, ya que su pérdida ocasiona el escape de linfa y quizá sangre, predisponiéndole a la infección y a la aparición de úlceras. Como ya se señaló, la dermis se origina del mesenquima y la epidermis del ectodermo, uniéndose ambas por medio de la lámina o membrana basal, estableciendo con ello una verdadera unión funcional.

La *epidermis*, está formada por varias capas celulares las que a medida que se exteriorizan se aplanan, formando el epitelio escamoso estratificado, llegando a la superficie para formar una capa de células escamosas muertas, que son las que se desprenden cuando nos rascamos. Este epitelio es más ostensible en las zonas de

rozamiento, se reblandece por la acción de la secreción grasosa de las glándulas sebáceas, y a veces se humedece por la de las glándulas sudoríparas. El empleo de jabones y emulsiones hace que se ponga dura y áspera, y el constante contacto con el agua la “arruga”, como lo puede atestiguar cualquiera que . . . ¡Lave mucha ropa!

El espesor de la piel depende del grosor de la epidermis (¿callos?) y de la dermis. En las plantas y palmas de los pies y manos respectivamente, la primera es gruesa, incluso a veces muy áspera, y su función bien lo justifica al igual que la ausencia de vello, pero la segunda, es curiosamente muy delgada. En los dorsos es al revés, la capa cornea es delgada y la dermis tiende a ser más gruesa. Imagínese, el “cuero” de los lomos es el que sirve para hacer suela de zapatos, el de la “panza” es útil para confeccionar guantes.

El color de la piel.

Se trata de un tema verdaderamente complejo, y la realidad es que no existe una definición estándar de lo que es su color normal. Lo que sí se entiende es que varias sustancias químicas contribuyen a su tonalidad. Desde luego entre ellas, una de las más influyentes es la cantidad, tipo, distribución y localización de la *melanina*, tanto en la epidermis como en la dermis. Otros factores que inciden en ello son la hemoglobina, el flujo capilar, algunos cromóforos como el caroteno y el licopeno así como el colágeno dérmico. Otros causantes son de naturaleza física, como el espectro de la luz que le llega y su reflexión, refracción y absorción, además de la transparencia del estrato corneo y la propia epidermis. Existen poblaciones con diferentes colores de piel, que puede variar desde muy tenue con pelo rojo (celtas) o rubio (escandinavos), hasta muy oscura (africanos) o casi negra (aborígenes australianos). Entre ambos extremos hay múltiples variaciones.

Como se señaló la melanina es muy importante, y ella influye a través de su cantidad, tipo y distribución cutánea. Se han identificado dos tipos, la *eumelanina* que es café o negra y proviene en su totalidad del aminoácido tirosina, y la *pro melanina*, derivada además de la tirosina, de la cisteína que es rojiza o anaranjada. La síntesis de ambas se debe a un proceso catalizador complejo en el que interviene la enzima tirosinasa. Esto es importante porque empieza a descubrirse evidencia de que las efélides o pecas, resultan de una mutación del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, que estimula preferentemente la producción de eumelanina. La única diferencia entre la piel de las diversas razas, es el tipo y la cantidad de melanina, ya que la población de melanocitos **¡es idéntica en todas!**

Los *melanocitos*, se originan de la cresta neural y en su mayoría emigran hacia la unión epidermo-dérmica. En todos nosotros, existen unos 1500 melanocitos por mm², lo que varía de piel a piel es la actividad de ellos. La melanina es un polímero derivado de la tirosina, al igual que la adrenalina. Absorbe la radiación ultravioleta (RUV) y el espectro visible de la luz, convirtiéndose en la principal protección contra el efecto de la luz solar. La melanización evidentemente es un proceso genético y ambiental, por demás complejo.

Otros tipos celulares.

Las células de Langerhans (CLs) localizadas en la epidermis, son las células *dendríticas* presentadoras de antígeno. Contienen a los llamados gránulos de Birbeck, que son subestructuras del compartimiento endosómico reciclable. Las CLs migran de la epidermis, para la presentación de los antígenos péptidos a las células T a los ganglios linfáticos regionales, pudiendo iniciar un proceso temprano de respuesta inmunológica o inducir una tolerancia antígeno específica. Obviamente se requiere de un mecanismo constante de repoblación, para lo cual los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos producen quimotaxinas, que guían a las células precursoras de las CLs desde el endotelio de las venulas dérmicas, a través del subendotelio y la dermis, hasta su sitio habitual epidérmico, requiriéndose para poder facilitar su desplazamiento, la participación de endopeptidasas proteolíticas (metaloproteinazas)

Las células de *Merkel* (1845-1919) probablemente sean mecano-receptores lentos, y están localizadas en la membrana basal de la epidermis; se encargan de proporcionar información sobre el tacto y el movimiento de los pelos. Son de origen neuroendócrino, y migran desde la cresta neural hacia la piel, en donde maduran y expresan varios marcadores neuronales y epiteliales. También contienen en su interior gránulos densos, demostrados con microscopía electrónica, que contienen catecolaminas.

Dado que es avascular, la epidermis recibe sus nutrientes y oxígeno de la dermis, lo que permite que los queratocitos tengan un proceso continuo de proliferación, maduración y muerte celular

La unión *dermo-epidérmica*, es la zona de transición en donde la capa profunda o basal de la epidermis, se pone en contacto con los anclajes de colágena que se originan de dermis papilar y constituye el punto más débil de la piel; precisamente ahí es donde se forman las ampollas por frío, calor o problemas médicos. En la membrana basal se encuentran las uniones proteicas llamadas *hemidesmosomas*, que ayudan a estabilizar dicha unión.

La *dermis* es más o menos gruesa en diferentes partes del cuerpo. Por medio de la capa papilar se ancla a la epidermis, y le da su espesor la cubierta reticular rica en tejido conectivo. Es la capa con más actividad fisiológica, y desde luego la principal en el proceso de reparación tisular. En ella se encuentran fibroblastos, fibrocitos, macrófagos, leucocitos y células plasmáticas. Para su irrigación, le llegan arterias pequeñas desde el tejido celular subcutáneo y forman un plexo profundo; la sangre asciende a través de las que siguen a las papilas y retorna por plexos venosos. A partir de la porción poscapilar de estas venas, los leucocitos salen hacia los tejidos. Entre el 4% y el 6% del volumen sanguíneo se encuentra en el sistema vascular cutáneo, y por ese hecho juega un papel fundamental en la termorregulación; su flujo está regulado por fibras nerviosas simpáticas. La inervación es muy rica, se hace a base de fibras mielinizadas y desmielinizadas, además contiene los corpúsculos de Pacini (1812-1883) y de Meissner (1829-1905), por cierto muy abundantes en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Anexos.

Las **glándulas sebáceas**, están distribuidas por toda la dermis a excepción de las palmas de las manos y la planta de los pies (para evitar que se nos resbalen las cosas o patinemos al andar descalzos). Sería presuntuoso señalar una función específica de las mismas, pero son muy activas al inicio de nuestras vidas, ya que se requiere de una excelente lubricación para el deslizamiento por el canal del parto, sobre todo de la cabeza, frente, nariz, mandíbula, hombros, etc., de hecho la *vérnix caseosa* es el enemigo de quien atiende el nacimiento, ya que los bebés son muy ¡resbalosos! Estas glándulas, son particularmente hiperactivas justo antes del parto, quizá por la gran cantidad de progesterona que entra a la circulación fetal, y la estimulación por el lactógeno placentario (somato-mamotropina), cuyas moléculas tienen como objetivo incitar a las glándulas sebáceas fetales y a las mamas maternas, en este momento crucial para el nuevo ser. Años después, otra somatotropina, la HC, nos molesta al actuar sinérgicamente con otros andrógenos, que al volver a estimularlas nos produce el acné. El esmegma se produce en las glándulas sebáceas de la cara interna del prepucio. Este producto que “parece queso” es un emoliente natural que facilita la erección, la eversión del prepucio y la penetración durante el coito.

Las glándulas sebáceas *son tan vitales*, que hasta el momento no se ha descrito caso alguno de fetos con “asebia total congénita” No están inervadas por fibras autonómicas, su control es evidentemente endócrino. También se ha especulado que tienen un importante papel termorregulador. A diferencia de las sudoríparas, estas semejan un racimo de uvas; la mayoría drenan a un folículo piloso, sin embargo algunas abren directamente a la piel, y precisamente son las que cuando se bloquean, ocasionan puntos negros (en el pene pueden ocasionar hasta una tumoración), y cuando se infectan ocasionan acné.

En el humano, existen unos 4 millones de **glándulas sudoríparas**, de las cuales 3 millones son de secreción ecrina (Gr. *Krinein* = separar) es decir drenan a través de un conducto, las restantes son apocrinas (Gr. *apokrinesthai* = ser secretado) y vierten el producto celular directamente a través de su membrana.

Las *ecrinas*, están inervadas por fibras colinérgicas del sistema nervioso autónomo; su principal función es la producción de sudor, un líquido cristalino, sin olor que regula la temperatura corporal, Se encuentran distribuidos por casi toda la superficie cutánea, pero su densidad es más notoria en las plantas de los pies y en la frente, seguidas de las palmas y las mejillas. En la cara, el sudor es producido por acción del parasimpático, y puede darse al comer o mascar un chile, las fibras viajan por el VII par por lo que se comprometen durante la parálisis de Bell. Es de hacer notar que están por debajo de la epidermis en contacto con el tejido celular subcutáneo, lo que es de gran ventaja en aquellos casos en los que se pierde la dermis totalmente, ya que mientras estas no se lesionen, a partir de ellas se puede regenerar un nuevo epitelio, pero si desaparecen entonces es necesario el injerto.

Las *apocrinas* son glándulas “olorosas” y se localizan en las axilas y la región urogenital. Participan en la hiperhidrosis focal y su función está regulada por hormonas, lo que explica porque son pequeñas durante la infancia y crecen en la pubertad, momento en que empiezan a secretar, particularmente por miedo,

excitación sexual y algunas otras causas que generan tensión en el sujeto. En el oído producen cerumen y las localizadas en los párpados de denomina de Moll (1832-1914).

Las *glándulas mixtas*, son una variedad a las que se les designa como *apo-ecrinas*, y están localizadas en las axilas y la región perianal.

La *innervación cutánea*, es abundante y permite varias funciones. Por ejemplo, los vasos sanguíneos están inervados simultáneamente por axones sensoriales, simpáticos y parasimpáticos. En relación a la sensación, las neuronas sensoriales tienen transductores especializados para funciones muy específicas, y la cantidad y distribución de algunos tipos particulares de terminaciones nerviosas, varían de región en región y más aún, en diferentes partes de la piel de una misma zona. A pesar de que cada día se entiende un poco más las funciones eferentes y trópicas de las neuronas sensoriales, aún existen muchas interrogantes.

Cada tipo de receptor sensorial, transduce formas particulares de energía hacia potenciales de acción que notifican al SNC sobre los cambios ambientales. Para entender lo complejo del mecanismo, basta con que el lector analice en estos momentos los estímulos que le están rodeando, como los capta, como los distingue, como se entera que zona cutánea está más o menos estimulada, como llega toda esa información hacia su corteza somato sensorial y de ahí como se procesa y concluye que lo usted está sintiendo en este instante, es normal, placentero, aceptable o sin deseárselo, francamente dañino.

Cada área corporal tiene terminaciones nerviosas especiales, Por ejemplo las puntas de los dedos, los labios y los genitales tienen muchísimas.

Durante el desarrollo embrionario, en los cuerpos neuronales en los ganglios sensoriales craneales y somáticos, cercanos al cerebro o la medula, extienden dos axones, uno distal hacia la piel y otro proximal hacia el SNC. El crecimiento y mantenimiento de ellos, depende del transporte retrógrado de varias moléculas neurotrópicas que se sintetizan en la piel y en otros órganos blanco. Para las neuronas el *factor de crecimiento nervioso* y la *neurotropina 3* son muy importantes, particularmente para las neuronas nociceptivas (*L. noc re* = lesionar) que contienen péptidos. Las neuronas no pépticas, requieren de células gliales que producen otro factor neurotrópico.

Morfológicamente los axones sensoriales se clasifican en mielinizados (fibras A) y desmielinizados (fibras C), y en general las terminaciones nerviosas cutáneas se pueden clasificar en péptido-génicas y no péptido-génicas. En las primeras siempre está presente el gene relacionado con la calcitonina.

Las neuronas nociceptivas están en contacto con otras células de la piel como las de Langerhans y los mastocitos, sobre las que evidentemente influyen. Falta por determinar que papel juegan sobre los queratocitos.

El contacto que deforma a la piel, estimula a los mecano-receptores y dado que el tacto es tan importante, existen terminaciones nerviosas altamente especializadas para las diferentes variedades que se conocen, es más algunas sólo se encuentran en áreas determinadas de la piel, algunos se disparan por estímulos inocuos y codifican información que permite distinguir la textura, forma y movimiento de algo. Los que inervan a los folículos pilosos son tan particulares, que detectan la

brisa o avisan de la cercanía de algún objeto. Imaginar la discriminación entre dos puntas es sorprendente, no se diga el tacto de los dedos.

El descubrimiento de la súper familia de receptores de la temperatura, ha permitido entender más de la integración de estas señales que son muy semejantes a los mecanos receptores. Obviamente, los hay para detectar temperaturas tolerables tanto calientes como frías.

Los quimorreceptores detectan, bradiquininas, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina, protones, sustancia P, tromboxanos, factor activador de plaquetas, radicales libres, citoquinas, etc., lo que se traduce en dolor y prurito.

Particularmente esa asociación dolor-prurito, se había considerado tradicionalmente como común, pero la evidencia de que ambas despiertan respuestas concientes y reflejas totalmente diferentes, obligan a pensar que tiene distinta señalización. El dolor ocasiona retiro del estímulo mientras que la comezón genera rasquidos. Es posible que existan dos sensaciones nocidefensivas, una que trata de proteger del daño probable y otra que señala que es mejor desestabilizar al estímulo, más que retirándose del mismo. Ejemplo del primero, sería lo que usted haría al tocar el tallo de una rosa y del segundo, ¿que haría con un mosquito o parásito pequeño?

Las funciones eferentes en general, están mediadas por la distensión de las minúsculas vesículas que se encuentran en los pequeñísimos axones intracutáneos. Esto influencia a las células de la piel, que tienen función inmune y a otras con axones. Muchos neurotransmisores son también efectores, y se incluyen monoaminas, purinas, amino ácidos, algunos péptidos, óxido nítrico, sustancia P, neuroquina A, péptido intestinal vaso activo, histamina, serotonina y somatostatina. El término “efecto trófico”, se refiere a la liberación de moléculas que ayudan a sostener la función de las células no neuronales. Las neuronas interconectan a muchas células, para coordinar sus funciones reguladoras y la homeostasis. Si un nervio se secciona, la piel sufre cambios tróficos, como se puede apreciar en aquellas áreas denervadas por accidentes, en las cuales se adelgaza, se torna brillante y atrófica, además del compromiso del crecimiento ungueal y del pelo.

El sistema nervioso autónomo también participa, regulando funciones sobre las que no se tiene control voluntario. La mayoría de las fibras son simpáticas y emplean norepinefrina como su principal neurotransmisor.

Los músculos erectores del pelo están densamente inervados por axones simpáticos noradrenérgicos.

Las *uñas*, son parte integral de la punta de los dedos que ¡es un instrumento de lo más versátil y el órgano sensorial más importante! Están formadas por la *raíz*, que es el epitelio germinal proximal, el *cuerpo* que es un producto de queratina, el *lecho* o *matriz*, epitelio especializado subungueal también denominado *estéril*, y que está adherido a la cara profunda del cuerpo, además de un asa de piel al que se denomina *pliegue* de la uña, y el *borde libre*. La *lúnula* es una mancha opaca en forma de semi luna y que resulta de una colección gruesa de células germinales, la que es blanquecina porque en esa zona la dermis está menos vascularizada. Las uñas de las manos crecen a razón de 0.5 a 1.5 mm por semana, las de los pies lo hacen más lentamente.

El *pelo* es una columna de queratina pigmentada por melanocitos que crece en folículos de los cuales, los hay vellosos, como la mayoría de los que tenemos en el cuerpo, terminales como los de la barba, el cuero cabelludo, las axilas y las ingles y los sebáceos que se distribuyen entre los anteriores, además de localizarse en la espalda, los que por cierto tienen un pelo corto y glándulas sebáceas hipertrofiadas. Los de las pestañas y las cejas tienen algunas características determinadas por factores mesenquimatosos locales. El crecimiento del pelo depende de la dermis, la que responde a estímulos de los andrógenos a través del receptor de andrógenos tipo II.

Hay que comprender dada la composición del pelo, que el folículo es una proyección subcutánea de la epidermis. Los folículos se encuentran oblicuos, penetran la dermis y a veces casi llagan al tejido subcutáneo. El extremo profundo es bulbar, está en relación con la papila vascular, y tiene una rica innervación, ya que literalmente podemos sentir con los pelos; además hay un *músculo piloso* de naturaleza lisa, que está unido a cada folículo e innervado por fibras simpáticas, el que cuando se contrae “pone los pelos de punta”, es decir los trata de llevar hacia la vertical con lo que se aparece la *carne de gallina* (;desplumada obviamente!)., claro si UD. desea ver como funciona, salga al frío sin cubrirse. Por el hecho de que los folículos atraviesan la dermis, se ha considerado como un buen marcador de profundidad de las quemaduras, y permite valorar las posibilidades de tratamiento, ya que las células epiteliales perifoliculares son indispensables para la reparación de esas heridas.

Es evidente que la piel tiene un *sistema inmunitario propio*; de hecho debemos conceptuarlo como la barrera de defensa más superficial, en la que para impedir que los agentes agresores del exterior penetren a través de esta línea de defensa, trabajan incansablemente elementos de los sistemas inmunes innatos y adquiridos. Imagínese, ¿cuantas bacterias, parásitos y virus se ponen en contacto con ella, digamos en un minuto? Para contrarrestarlos el sistema innato echa mano de los macrófagos, las células dendríticas y los neutrofilos. El sistema inmune adquirido cuenta con las CLs. Recientemente se ha descubierto los llamados receptores Toll, cuyas funciones empiezan a entenderse, sobre todo las relacionadas con la coordinación entre estos dos sistemas.

La piel se está unida hasta cierto punto, a estructuras subyacentes, pero es una unión variable, por ejemplo la piel del dorso de la mano y el pie se puede “pellizcar” sin problema, sin embargo la de la palma o la planta, es casi imposible ya que ahí la dermis está adherida firmemente a la aponeurosis, dado que sin este arreglo evidentemente, sería imposible poder tomar las cosas o caminar sin problemas. Los pliegues cutáneos son líneas de flexión sobre las articulaciones, y la piel siempre se dobla en el mismo sitio, en donde por cierto es más delgada y también está más anclada a la aponeurosis o alguna otra estructura. Es muy importante recordar que el sitio de flexión, no corresponde exactamente con la topografía de las mismas articulaciones, por ejemplo la línea de flexión en la ingle está por debajo del ligamento inguinal, y el pliegue posterior de la nalga no depende del borde inferior del glúteo mayor.

La patología cutánea es frecuente, una de cada tres personas tienen algún problema, aunque no todos se tratan quirúrgicamente, sin embargo este es el

primer órgano que, en la gran mayoría de sus procedimientos el cirujano aborda y lesiona, por ello además de conocerla, debe aprender a respetarla y cuidarla ¡¡¡Con afecto!!!

Tejido celular subcutáneo.

Aunque no es parte de la piel, si es su vecino permanente, y además por medio de una capa de tejido areolar, que es o más o menos densa en diferentes animales, le ayuda a conectarse a la fascia profunda o a los huesos subyacentes,. Por ejemplo quitarle la piel a un conejo es muy fácil, pero en otros como el hombre, que contiene mucha grasa y en consecuencia, está más unida a la fascia profunda, sería más complicado “pellarlo”, ya que esa cobija subcutánea llamada **panículo adiposo**, sostiene a la cubierta con alguna fuerza, además que a través de el, transitan sus nervios, vasos y linfáticos. En este panículo adiposo, se encuentran fibras de tejido muscular a lo que se llama **panículo carnoso**, que está más o menos desarrollado de acuerdo a la especie, y es precisamente el que se ve en los pedazos de chicharrón con grasa. Lo interesante de este panículo es que por un extremo, el músculo se une a la piel y por el otro a la fascia profunda o a hueso. En el ser humano, este panículo está tan extraordinariamente bien diferenciado, que le da la posibilidad de expresar su alegría, sufrimiento, dolor o enojo a través de los músculos del cuero cabelludo, de la cara y del cuello. Otras expresiones menos vistas de este panículo carnoso, son las de los músculos palmar menor, cutáneo del ano, dartos del escroto y el subareolar del pezón.

Se considera que existen poco más de 3000 variedades de enfermedades de la piel, en este apartado sólo se mencionarán aquellas susceptibles de requerir la participación de un cirujano.

Quemaduras.

Son una patología endémica, miles de seres humanos se ven afectados por ellas, y el costo de su atención es exorbitante. La mortalidad es elevada en los extremos de la vida, los niños y los ancianos, sucumben a ellas por las complicaciones que presentan.

A diferencia de otros traumatismos, las quemaduras lesionan a uno de los **órganos** con más circulación sanguínea de la economía, siendo el daño más extenso que profundo, de tal manera que la zona más vascularizada habitualmente permanece intacta, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria muy intensa, que por la pérdida de la epidermis permite un abundante escape de líquido, y además favorece la infección, lo que se agrava por la presencia de tejido necrótico en su superficie.

Las quemaduras se clasifican tanto por la extensión de piel comprometida como por su profundidad.

La **extensión** se refiere al % de la *superficie corporal total* que está afectada y para hacer un cálculo rápido, en los adultos la “Regla de los Nueves” ha aguantado el paso del tiempo. Consiste básicamente en dar un 9% o múltiplos del 9%, a varias zonas anatómicas. Así, la cabeza y el cuello representan el 9%, la cara anterior del tronco el 18%, la cara posterior del mismo 18%, cada una de las extremidades

superiores el 9%, en donde el 4.5% es de la superficie anterior y el 4.5% es de la posterior. Cada una de las inferiores el 18% en donde la cara anterior da el 9% y la posterior el 9% restante. El total suma 99%, el 1% faltante lo dan el periné y los genitales externos.

En los niños, esto no se puede aplicar ya que en ellos, la cabeza y el tronco son proporcionalmente más grandes y por ello se le dan varios valores de acuerdo a la edad, ya que a medida que pasa el tiempo y la proporción corporal se acerca a la del adulto, los porcentajes lógicamente tienden a cambiar. Por ello se ha recomendado una tabla muy detallada, que se llama de Lund (1895-1972)-Brower (contemporáneo), la cual por sus variaciones obligadamente debe tenerse en las salas de urgencias, cosa que no siempre se hace. En esta, entre el nacimiento y el primer año de vida, a la cabeza se le da el 19% y al cuello el 2% lo que en el adulto sería el 9% con ambos, sin embargo al tronco en el mismo grupo de edad se le da el 26% mientras que en el adulto se otorga el 36%, a las extremidades inferiores se le da 14% y en el adulto 18%. En contraste, a un niño de 10 años se considera que el % de superficie corporal total de la cabeza es el 12%, y el cuello 2% o sea 7% menos que en el recién nacido.

La **profundidad** indica la severidad de la agresión, y refleja la temperatura de la fuente de calor y el tiempo de exposición. Aunque existen algunas técnicas sofisticadas para determinarla, en realidad lo más valioso es la experiencia del cirujano encargado, quien deberá tomar en cuenta el mecanismo de la lesión y la forma como se observa la quemadura. Tradicionalmente se han denominado por grados. Las de **primer grado** son las típicas quemaduras de la exposición al sol, en las cuales hay eritema, dolor moderado sin ampollas. Las de **segundo grado** son rojas o moteadas, hay edema y se forman ampollas, la superficie está húmeda y es muy dolorosa. Las de **tercer grado** habitualmente se ven negras o café oscuras como la piel curtida, también se llega a apreciar blanquiza, cerosa, translúcida y moteada. Está seca y **no** duele, ya que en ella están afectadas todas las capas de la piel y en ocasiones hasta el tejido subcutáneo. Algunos autores han considerado esta clasificación como poco precisa, y recomiendan otra en la cual se habla de superficial, superficial parcial, profunda parcial, total y total profunda. En ambas además de la apariencia, lo importante es la presencia o ausencia de ampollas y el que sean o no dolorosas. De hecho, a medida que menos duelen son más profundas, y seguramente las indoloras además de cuidados tópicos, requerirán para su manejo de injertos. En el cálculo del porcentaje de superficie afectada, no deben incluirse las zonas con lesiones consideradas como de primer grado.

Aunque pueden coincidir distintos grados, habitualmente uno es el que predomina. Sin embargo, la primera apariencia no es del todo adecuada para el tratamiento definitivo, ya que la magnitud de la profundidad afectada a veces se percibe hasta varios días después de la agresión, por lo que se requiere de la adecuada descripción inicial y desde luego de las subsiguientes, sobre todo cuando el paciente es referido a otro centro de atención.

La evaluación de las características mismas de la lesión, no es suficiente para planear el tratamiento ni menos para tener idea del pronóstico, ya que hay que tomar en cuenta también las variables que pueden influir en la capacidad de cicatrización

y sobrevivir, como son el área anatómica afectada, cantidad de apéndices cutáneos intactos, edad de la víctima, además de los requerimientos para su manejo inicial y la eficacia con que se administren.

Respuesta corporal a las quemaduras.

“La victoria no se gana en millas sino en pulgadas.

Gana un poco ahora, retén lo ganado y luego gana un poco más”

L'Amour L.

Sin la piel no podríamos vivir. Sus alteraciones ocasionan cambios fisiopatológicos directamente proporcionales a la extensión y la severidad de la agresión. Desde luego el daño local genera una respuesta inflamatoria que libera citoquinas hacia la circulación con lo que dispara una respuesta sistémica, caracterizada primero, por un estado inicial de choque seguido de otro de naturaleza *hipermetabólica*, a lo que se suma evidentemente, el lastre biológico de las otras lesiones ocasionadas por la dinámica del accidente.

Una quemadura grave, digamos de más del 15% en adultos y el 10% en niños, compromete la función inmunológica de la piel, su habilidad de regular la temperatura corporal y la capacidad de retener líquidos. A ello se suma la colonización bacteriana, seguida de infección al encontrar un huésped con disfunción local y sistémica, y con ello convertirse en la principal causa de muerte en sujetos con quemaduras extensas.

El sitio de la quemadura tiene tres zonas, una de coagulación, otra de estancamiento sanguíneo y una tercera de hiperemia.

La *zona de coagulación*, es la porción central o de máximo contacto con la fuente de calor. Las células están irremediamente dañadas (necróticas), no serán capaces de regenerarse y requerirá de desbridamiento. La *zona de estancamiento sanguíneo*, es periférica a la anterior; en ella la microcirculación deja de fluir existiendo “encharcamiento”, lo que a su vez contribuye a isquemia celular, que solo se logra corregir, con la restitución inmediata del volumen circulante buscando lograr que sobrevivan las células en peligro. Esta medida habrá de sostenerla de ser necesario hasta por 48 horas, porque de no hacerlo, de ser una superficie rescatable pasará a ser una mera extensión de la zona de necrosis. Por ello hay que tener siempre presente, que uno de los propósitos de las medidas de resucitación es el de *limitar* la extensión y profundidad de la superficie afectada. La *zona periférica*, se caracteriza por hiperemia, y en ella las células, aunque lesionadas, tienen un daño transitorio, que tardará entre 7 y 10 días, para recuperarse. La lesión de los vasos en las dos zonas periféricas, ocasiona vaso dilatación e incremento de la permeabilidad capilar, lo que se traduce en aumento de la presión hidrostática. Esto ocasiona que la microcirculación permita el escape hacia la herida de agua, proteínas y electrolitos, incrementándose la pérdida de agua de entre cinco a diez veces más que la normal. El edema se acumula rápidamente y alcanza su máximo a las 48 horas. A su vez la salida de agua se incrementa por que hay disminución de la presión oncótica ya que las proteínas se escapan hacia el espacio intersticial. Queda

claro que en esta etapa, la sobrecarga de líquidos puede contribuir al edema, por lo que hay que tomar esto en cuenta al establecer su manejo. El edema moderado, generalmente no es problema, pero si es excesivo al llegar a una presión de 25-30 mm Hg. puede ocasionar síndrome de compartimiento, que es ocasionado por compromiso del llenado capilar en una extremidad *aún sin lesión*, situación que llega a presentarse en los primeros días de iniciado el tratamiento. Evidentemente la omisión diagnóstica puede llegar a ocasionar una tragedia, la cual se evita con la fasciotomía. La valoración clínica permanente de la circulación distal, vigilando pulso, llenado capilar, cianosis o deterioro neurológico, son muy importantes; el empleo de recursos técnicos como el Doppler permiten la toma de decisiones.

También es posible que se presente síndrome de compartimiento abdominal *secundario*, cuando la presión intraabdominal se eleva a >20 mmHg. Se calcula que afecta hasta el 1 % de estos enfermos, sin embargo puede ser mayor la cifra, ya que es algo en lo que no se piensa frecuentemente. Se puede detectar a través de un catéter urinario de tres vías. Clínicamente se caracteriza por distensión abdominal, oliguria, hipotensión y mala función pulmonar.

El síndrome de compartimiento, también se llega a presentar como consecuencia de una escara, como se llama al material no elástico formado cuando el calor sella a la piel lesionada, es evidente que en heridas circulares esto es verdaderamente serio. La escarotomía, es el manejo de elección y se puede hacer con relativa sencillez, sobre todo si se recuerda que esa zona no duele. En el tórax, la escara llega a comprometer a tal grado la movilidad de la pared torácica, que pone en peligro la vida requiriéndose, para re establecer la expansión torácica y con ello la oxigenación y ventilación, de escarotomía urgente.

Ya se mencionó, que toda quemadura seria que afecte a más del 15% de la superficie corporal, debe considerarse como grave porque los mediadores vaso activos que se vierten al torrente sanguíneo, la hipoproteinemia por el catabolismo y la propensión a la infección, constituyen una triada temible que ocasiona disfunción sistémica.

El “choque de los quemados” se origina por la pérdida de líquido y vaso-dilatación, se trata pues de un choque hipovolémico y celular. Los movimientos de los fluidos abaten el volumen intersticial e intravascular lo que acaba por disminuir el retorno venoso al corazón, caída de su descarga e hipotensión. La incorrecta reposición ocasiona hipoperfusión tisular, falla orgánica progresiva, colapso circulatorio y muerte.

Todos los órganos se ven afectados, pero el riñón es el más vulnerable. La perfusión inadecuada genera vasoconstricción renal, disminución del flujo y en consecuencia de la filtración glomerular, de no restituirse rápida y adecuadamente, evoluciona a insuficiencia renal con alteración del equilibrio ácido base y los electrolitos. La rhabdomiólisis (destrucción de células musculares) en quemaduras de tercer grado (espesor total), y particularmente las eléctricas. son muy peligrosas para la función renal ya que la *mioglobina* liberada ocluye los túbulos renales. Se requiere además de la administración de líquidos, de la alcalinización de la orina para ayudar a la remoción de la globina muscular. En esta situación se requiere de la administración de líquido suficiente para lograr una micción de 100 ml por hora,

pero si aún así no se elimina, entonces habrá que recurrir al manitol (25 grs. de inicio, y 12.5 por cada litro de solución extra que se utilice).

En estas circunstancias también se conoce con certeza la translocación bacteriana intestinal, por lo que las bacterias se desplazan a los ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo, lo que está en proporción directa con la gravedad de la quemadura, por ejemplo las que comprometen más del 35% de la superficie corporal inducen tan sólo 24 horas después del accidente, una gran permeabilidad intestinal,.

A pesar del buen manejo en la etapa inicial y resultados satisfactorios en cuanto a perfusión, volumen y oxigenación, los problemas aún persisten ya que entre las 24 y 72 horas posteriores al accidente, se presenta la llamada *respuesta hipermetabólica*, con lo que se incrementa el consumo exagerado de energía en reposo, y aumenta el gasto cardiaco. Esto produce gluconeogenesis, resistencia a la insulina y catabolismo proteico, traduciéndose en pérdida de peso, balance nitrogenado negativo, y abatimiento de las reservas energéticas. Los cambios endócrinos son típicos de la respuesta a la agresión, o sea incremento en la secreción de cortisol, glucagón y catecolaminas. Al disminuir la función inmunológica, la barrera intestinal ya de por sí comprometida desde el inicio, aumenta su potencial de translocación de la flora y predispone más a la sepsis. La zona lesionada es una vía de escape al calor corporal así como a los líquidos. Se requiere desde luego de reforzamiento nutricional adecuado en esta etapa.

Manejo inicial del paciente quemado.

Antes de pensar en la valoración de la quemadura, es indispensable evaluar el estado fisiológico, y tratar de inmediato cualquier herida que ponga en peligro la vida del paciente, cosa que no es raro por ejemplo en casos de explosiones. Entre esas heridas se encuentra las de las vías aéreas superiores, ya que la faringe lesionada por el calor se edematiza. Las lesiones por inhalación a veces no son tan evidentes de inicio, pero la mecánica del accidente debe hacer sospechar este problema, siendo indispensable el aseguramiento de la vía aérea, cuando el edema aún no lo impide y con ello evitar la traqueotomía o cricotiroidectomía, lo que es evidentemente difícil en un cuello quemado. Entre las características de este tipo de quemaduras se encuentra la dificultad respiratoria, hipoxemia, ronquera, estridor, resuello, ampollas faríngeas, edema lingual, esputo carbonáceo y achicharramiento de las cejas y pestañas. Insistimos que ante cualquier duda sobre la posibilidad de la coexistencia de este problema habrá que intubar a los pacientes. La situación es sin duda muy seria; la quemadura por inhalación por sí misma incrementa las complicaciones pulmonares infecciosas cuya mortalidad es del 20%, y si se asocia, a neumonía llega hasta el 40%.

Siempre hay que tener en mente, la probable inhalación de monóxido de carbono, sobre todo si el accidente sucedió en un sitio cerrado. En cualquier paciente con confusión debe sospecharse la intoxicación por este gas, el que es extraordinariamente peligroso por su gran afinidad con la hemoglobina (250 veces más que el oxígeno). La oximetría de pulso y la determinación de gases arteriales **no** son confiables para definir el grado de intoxicación, ya que estos miden Hb

unida pero no diferencian entre la carboxi y la oxihemoglobina, en consecuencia es conveniente solicitar “niveles de carboxihemoglobina en sangre”, pero sin perder tiempo, aún antes de tener el resultado, hay que proporcionar altas concentraciones de oxígeno (100%) para con ello lograr eliminar el peligro, lo que lleva unos 40 minutos.

Una vez asegurada la vía aérea y el acceso vascular, y si la mecánica del traumatismo lo sugiere, el enfermo debe ser sometido a una TAC helicoidal para evaluar posibles heridas cerradas de la cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis, para lo cual existen protocolos específicos. Si a esto se asocia la administración programada de medio de contraste, se obtienen angiogramas que ayudan a la valoración visceral. Todo esto no debe tomar más de tres minutos.

La reposición de volumen es esencial, ya que es la forma más rápida de contrarrestar la hipovolemia. Cuando la quemadura es pequeña (menor al 10%) y si no hay contra indicación, la vía oral puede ser suficiente aunque en ocasiones hay íleo. Aquellas >del 15% requieren por lo menos de un catéter endovenoso pero, si se sospecha de la necesidad de una urgente y abundante reposición, entonces se requieren dos o tres cortos y gruesos. Es preferible no hacerlo en extremidades con quemaduras circulares o sobre áreas quemadas, aunque en relación a estas últimas, si es necesario se puede efectuar.

Existen varias fórmulas de reposición basadas en peso y porcentaje de superficie afectada, como la Parkland y el sistema Brooke, ambas apoyadas en el empleo de solución de Ringer (1835-1910). La primera recomienda 4mL/Kg. por % de superficie quemada y la segunda 2 mL/Kg% superficie dañada. La cantidad total, se calcula para proporcionar la durante las primeras 24 horas a *¡partir del momento del accidente!*, es muy importante recordar que **no** es a partir de su llegada al hospital. La mitad se tiene que pasar durante las primeras 8 horas, en consecuencia, si un paciente llega, digamos seis horas después de la quemadura, sin habersele proporcionado nada durante el traslado, en las primeras dos horas de su estancia hospitalaria la cantidad a transfundir deberá ser del 50% de lo calculado, es decir bastante rápido, el restante durante las siguientes 16 horas.

Por lo menos de inicio, cuesta trabajo saber si se están alcanzado las cifras necesarias. La manera más sencilla de valorarlo es revisando el llenado capilar, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, pero sobre todo midiendo la *descarga urinaria*, lo que obliga a la colocación de una sonda vesical, previo tacto rectal si es que existe la posibilidad de lesión pélvica. La recolección de entre 30 cc y 60 cc por hora de orina en adultos, habla de buena perfusión renal y en consecuencia de correcto manejo de volumen y velocidad de reposición. En el caso de los infantes de hasta unos 30 Kg. de peso, un ml por hora por kilo de peso de orina es un buen indicador; por ejemplo el que pese 20 Kg., con 20 ml por hora estará dentro de lo aceptable.

Siempre hay que tener presente que aún la mejor de las reposiciones de volumen, se puede ver complicada por el edema “obligatorio” de estos lesionados, ocasionado por el enorme desplazamiento transvascular de líquido, que es muy característico de las quemaduras graves. Este movimiento por cierto, aún no se puede explicar del todo, aunque sin duda cursa con aumento de la permeabilidad

vascular y los cambios microcirculatorios. En base a estos, se han considerado para la estabilización hemodinámica algunas fórmulas coloideas, con dextrán o a base de solución salina hipertónica. Cuando hay varias, la lógica indica que aún no se ha encontrado la mejor.

Si existe infección, las cosas se complican, y parece haber alguna evidencia, en animales de experimentación, que la administración de soluciones salinas hipertónicas podrían disminuir la translocación bacteriana.

Cuidados generales.

El paciente inquieto, agitado y que se queja, particularmente con quemaduras de tercer grado, lo hace no por dolor sino por hipoxia y/o hipovolemia, el manejo se hace a base de oxigenación y la administración de líquidos. Las heridas de segundo grado con ampollas, las que no hay que romper, son dolorosas, pero basta con cubrir las con una gasa, compresas secas o sábanas para que este disminuya considerablemente o incluso desaparezca. Se deberá a toda costa tratar de mantenerles con una temperatura agradable, y evitar que se enfríen, desde luego los baños o compresas con agua fría están totalmente contraindicados. Si alguna sustancia química es la que ocasionó la quemadura, se debe remover tanto como sea posible, por medio de un cepillado suave, seguido de un baño con agua tibia, recurso indispensable para quitar los remanentes, pero tiene que hacerse con regadera o mediante una manguera. Si se considera, se pueden administrar por vía endovenosa, dosis bajas y repetidas de sedantes de metabolismo rápido y quizá esporádicamente, analgésicos.

En caso de distensión abdominal o sospecha de síndrome abdominal de compartimiento secundario, la sonda naso gástrica es de utilidad.

No se requieren antibióticos sistémicos de inicio, las lesiones de primer grado no necesitan manejo y los ungüentos o pomadas con antibióticos, se reservan, para evitar la colonización y la subsiguiente infección, para aquellas superficiales con desepitelización, o las que han sido desbridadas.

Dado que al manejo inicial, sigue un periodo de hipermetabolismo, el apoyo nutricional es esencial y la mayoría de los esquemas pretenden la administración de 2 a 3 grs. de proteínas por Kg. de peso y por día, con metas calóricas de 1.5 veces la cifra metabólica basal calculada. Así mismo se han considerado indispensables la administración de micronutrientes y vitaminas. Lo ideal, es el empleo de la vía enteral, debiéndose reservar la endovenosa para aquellos momentos de íleo, lo que sucede sobre todo cuando hay sepsis. Se han considerado como útiles a la arginina y la glutamina, amino ácidos no esenciales, a los que se suman otros elementos dietéticos con propiedades "inmunoestimulantes", como son los ácidos grasos omega-3 y antioxidantes como las vitaminas C y E6.

Dado que existe un incremento de las catecolaminas y las hormonas catabólicas, se ha propuesto el empleo de beta-bloqueadores para atenuar el hipermetabolismo, así como para disminuir la demanda de oxígeno y el gasto energético.

El empleo de una hormona anabólica como la oxandrolona, parece ser que puede mejorar la síntesis de proteínas, disminuir la pérdida de peso y favorecer la cicatrización.

En realidad aún no se conoce muchos de los procesos biológicos a nivel celular y subcelular, y por ende la posibilidad de modificarles con fines terapéuticos.

Cirugía de las quemaduras.

A finales del siglo pasado, ya se había avanzado mucho en lograr la sobrevivencia inicial de los pacientes con quemaduras graves, gracias a las técnicas de manejo agudo y subsecuente de las llamadas “complicaciones fisiológicas, anatómicas, inmunometabólicas y bacterianas de las quemaduras”, sin embargo la mortalidad tardía seguía siendo elevada. Obviamente la enfermedad, o sea la destrucción de una parte importante del **órgano afectado primariamente**, seguía sin atención específica.

La *ventana de seguridad* lograda con todo el manejo agudo, ofreció una oportunidad de oro para atacar el problema de base, y evidentemente el paso más importante se dio con la *extirpación rutinaria de las partes quemadas* o con daño irreversible, seguida del cierre “fisiológico” de la herida, y la restauración de la función cutánea. Con ello se logró lo que a principios del siglo 20, se había aprendido en relación al manejo de otras heridas quirúrgicas, es decir *desbridamiento y cierre temprano*. Ahora se ha entendido que lo ideal no es el manejo extraordinario de las complicaciones, sino curar a la piel, y con ello no tener que enfrentarlas. Ya se cuenta con la tecnología para poder cerrar heridas de más del 50%, a través de la ingeniería de tejidos y la obtención de un reemplazo “propio” tanto de la dermis como de la epidermis.

Las posibilidades actuales han dado nacimiento a una subespecialidad quirúrgica con componentes de la cirugía general, plástica, de trauma y pediátrica.

Las intervenciones, son de descompresión (escarotomías, faciotomías), de remoción, cierre, y reconstrucción, además de las de soporte (traqueotomía, gastrostomía, broncoscopia, acceso vascular, estabilización de fracturas, colecistectomía, etc.).

En conclusión, en un quemado grave, toda la cubierta cutánea y los tejidos desvitalizados deben ser extirpados tempranamente, y reemplazados por material injertable que asemeje las propiedades de la piel normal, tanto en función como textura, sensación y apariencia.

Mucho se ha logrado, pero el cirujano general debe saber todo lo que tiene que hacer en el manejo inicial, y estar aún más informado de lo que **no** debe realizar. Es conveniente trasladar al paciente a un sitio en donde se pueda manejar de manera integral. En estos momentos, a principios del siglo XXI, si bien este complejo problema no está resuelto totalmente, por lo menos ya no parece ser una condena al gasto infructuoso y al fracaso irremediable.

Lesiones por frío.

La hipotermia accidental y las lesiones localizadas por frío, también son un problema de salud pública.

El cuerpo, normalmente necesita estar entre los 34° C y los 40° C para mantener su función normal, y el hipotálamo es el principal centro termorregulador. Al bajar la temperatura, se activan diferentes mecanismos, como los temblores, que aumentan

la producción de calor y la frecuencia metabólica basal hasta cinco veces lo normal, también se logra algo por aumento de tiroxina y epinefrina. La vasoconstricción, mantiene a la sangre cerca del centro corporal y desde luego el frío, despierta el reflejo instintivo de cubrirse.

Se considera *hipotermia* cuando la temperatura corporal central (esofágica) baja a 35° C o menos, sin embargo, es mejor describirla como la disminución de temperatura, que ocasiona incapacidad del cuerpo para generar el suficiente calor necesario para que continúen las funciones metabólicas; lógicamente, se da cuando el cuerpo pierde más calor del que es capaz de generar.

Los humanos, al igual que otros animales de sangre caliente, sólo nos adaptamos a cambios muy moderados de la temperatura ambiente y la hipotermia se ocasiona cuando esa adaptación se ve rebasada.

La temperatura esofágica entre 32° C y 35° C, se considera hipotermia discreta, entre 28° C y 32° C es denominada moderada, y por debajo de 28° C se considera grave o severa. Los sobrevivientes registrados con la más bajas temperaturas, son un bebé de 23 días con 15.2° C y un adulto con 16° C, ambos por exposición ambiental.

Se pierde temperatura por radiación (60%), conducción y difusión (10%-15%) y evaporación a través de la piel o la respiración (25%-30%), también se pierde calor a través de las heces y la orina. Las pérdidas calóricas se acentúan en el frío, la humedad o el viento, predisponiendo a la gravedad los extremos de edad.

La vasoconstricción periférica aumenta el flujo renal, lo que resulta en aumento de la diuresis y baja del volumen circulante, progresando a disminución del gasto cardiaco con vasoconstricción generalizada, lo que origina hipoperfusión renal, disminución de la filtración glomerular y finalmente falla renal aguda. En temperaturas por debajo de 30° C, el flujo renal se disminuye hasta en un 50%.

Inicialmente la vasoconstricción periférica incrementa la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el gasto cardiaco, a lo que se suma la acción de las catecolaminas. Después de una etapa de meseta, en temperaturas por debajo de 28° C, aparece bradicardia debida a la disminución en la despolarización y a una muy lenta propagación a través del sistema de conducción. En estas circunstancias la atropina no actúa. El miocardio se vuelve irritable y predispone a arritmias. Un tercio llega a presentar un cambio en el trazo electrocardiográfico muy característico, llamado “onda J”, que aunque no es patognomónica de baja temperatura, se encuentra en el 80% de sujetos por debajo de los 33° C. Existe prolongación de los intervalos PR, QRS y QT con anomalías de repolarización en los segmentos ST y en la onda T. Al llegar a unos 25° C, la fibrilación auricular precede a la ventricular seguida de asistolia.

Se disminuye el flujo cerebral, y con ello el metabolismo neuronal lo que explica porque durante el enfriamiento, el cerebro está relativamente protegido del daño isquémico. Mengua el nivel de conciencia, se pierden habilidades motoras, aparece disartria, ataxia y pérdida de habilidades gruesas. Se tiene dificultad en la toma de decisiones, lo que lleva a conductas extrañas como el “desvestido paradójico” cuando el sujeto se quita la ropa que le protege, lo que quizá es una respuesta preterminal antes del colapso termorregulador.

Los cambios en el hematocrito son peculiares. A medida que baja la temperatura, la cifra *aumenta* a razón de 2% por cada grado que desciende, esto hay que tenerle en cuenta porque si *antes* de reiniciar el calentamiento el hematocrito está normal, se debe considerar como un indicativo de anemia preexistente. El potasio está bajo, no por pérdida urinaria, sino porque se desplaza al interior de las células.

Tratamiento de la hipotermia.

Evidentemente se requiere de un termómetro para uso clínico que lea temperaturas bajas (<32° C). Se puede colocar en el esófago o en el recto, debiéndose introducir no menos de 10 cm.

El manejo inicial, es a veces complejo porque los primeros que se tiene que proteger del medio ambiente, son los integrantes del equipo de rescate, además de obligar a una evaluación inicial muy peculiar, porque entre otras cosas los pacientes no pueden ser descubiertos. Desde luego se debe asegurar la vía aérea, pero hay que estar concientes que el frío ocasiona taquipnea y esta a su vez alcalosis respiratoria, la intubación es casi siempre indispensable ya que además de la broncorrea por la exposición, que incluso llega a requerir aspiración, puede existir rigidez torácica y disminución de la movilidad diafragmática. La intubación llega a ser compleja por la tiesura de la mandíbula, lo que obliga a la intubación trasnasal a ciegas. Sin embargo, el procedimiento puede ocasionar bradicardia refleja y exacerbar la inestabilidad cardiaca, por lo que debe ser una decisión meditada cuidadosamente de acuerdo a la evaluación inicial.

Dado que la baja temperatura desvía hacia la izquierda a la curva de la disociación de la Hb, se hace necesaria la administración de altas concentraciones de oxígeno *tibio*.

La gran vasoconstricción periférica, hace difícil valorar el estado circulatorio por lo que la administración de líquidos, a diferencia de las quemaduras por calor, debe ser muy cauta ya que en estos casos **no** hay pérdida de volumen, y al recalentarles puede haber sobrecarga intravascular. Los líquidos deben estar a 40° C. Si el paciente está conciente y puede deglutir, se proporcionan líquidos calientes y endulzados, pero *nunca* alcohol.

Aunque sea repetitivo, se recuerda que hay que tener presente que estos enfermos tienen gran inestabilidad cardiaca, por lo que no deben moverse bruscamente, ni más de lo necesario particularmente en casos muy severos, en los cuales la fibrilación ventricular además de grave por sí misma, lo es más por ser refractaria al manejo médico o con cardioversión eléctrica, durante la hipotermia profunda,.

El manejo definitivo, evidentemente es el recalentamiento.

El *externo pasivo*, se hace por medio de cobijas aislantes, después de remover la ropa mojada, ya que está incrementa la pérdida por evaporación y difusión; en casos en los que esto no se pueda hacer, hay que meter al paciente en una bolsa de plástico desde el cuello hasta los pies, la cabeza siempre debe cubrirse. Este se considera el método más seguro, aunque lento y es el único que puede efectuarse en el exterior. Es más que suficiente en pacientes hasta con 32° C. La temperatura sube por sí sola a razón de entre 0.5° C a 2° C por hora.

El *externo activo*, implica la aplicación de fuentes de calor directamente a la piel, y es apropiado para casos muy moderados, pero puede ser peligroso en casos extremos ya que llega a presentarse una caída más acentuada, por el retorno de sangre fría a la circulación. En esta categoría se encuentra la inmersión del torso en agua, sábanas con circulación de agua caliente, sistemas de aire, lámparas y bolsas, todas ellas consideradas como fuentes externas de calor, por lo que hay que tener cuidado de no lesionar a la piel.

El calentamiento *interno activo* es el más eficaz, pero debe hacerse en unidades de terapia intensiva. Se efectúa por medio del puenteo femoral cardiovascular, con el que podría subir la temperatura a razón de 1° C a 2° C cada cinco minutos, sin embargo es conveniente hacerlo lentamente a no más de 2° C por hora debido a la posibilidad de fibrilación ventricular y choque hipovolémico. Está indicada en pacientes con paro cardiaco, inestabilidad hemodinámica, nula respuesta a otras técnicas, extremidades completamente congeladas y rabdomiolisis con hiperpotasemia severa. Con esto se ha logrado la sobrevida de hasta el 47% en sujetos jóvenes y sanos.

Otro método también muy efectivo es la hemodiálisis, que además tiene la ventaja de tratar la hiperkalemia y la insuficiencia renal, sin embargo, para ello se requiere de una fistula arterio-venosa o catéteres veno-venosos, siendo obligada la administración de soluciones parenterales calientes (40° C) y oxígeno tibio. También son de utilidad, las irrigaciones mediastinal, peritoneal y los lavados gástricos, colonicos y vesicales con soluciones calientes. Las primeras mediante tubos de toracostomía, las segundas por medio de catéteres de diálisis y las demás por sondas. Es evidente la necesidad de monitoreo continuo. Los antibióticos no son necesarios a menos que haya infección o infiltrados pulmonares. No deben administrarse corticoesteroides a menos que exista la posibilidad de una deficiencia preexistente. El manejo juicioso del laboratorio es indispensable ante la posibilidad del retorno a la periferia de ácido láctico acumulado y anormalidades electrolíticas.

Lesiones cutáneas ocasionadas por frío.

En general se acepta, que las lesiones localizadas van de daño mínimo tisular a destrucción grave con pérdida de tejido, y se han clasificado de acuerdo a la mecánica y el agente causal. Existen lesiones que se producen por un ambiente frío pero no congelante y húmedo, otras por frío intenso y seco, otras más con daño severo pero sin necrosis y finalmente las que cursan con daño irreversible.

Las partes más susceptibles son las más lejanas del centro corporal como las manos, los pies, los lóbulos de las orejas, la nariz y los genitales masculinos. Estas estructuras, tienen en común el ser ricas en anastomosis arteriovenosas, las que desvían de ser necesario, a la sangre de los tejidos periféricos.

Lesiones por frío y congelación.

Ya se mencionó que durante la exposición al frío, existe una redistribución del flujo sanguíneo que deja casi exangües a los tejidos periféricos, los que pueden alcanzar temperaturas subcero y por ello congelarse; los nervios y los músculos son

más susceptibles que el tejido conectivo (ligamentos y tendones). Los mecanismos fisiopatológicos básicamente son la toxicidad celular directa y la trombosis microvascular progresiva.

La exposición a 15° C ocasiona gran vasoconstricción e interrupción del flujo sanguíneo, lo que se acentúa si existe deshidratación. El enfriamiento progresivo a 10° C produce vaso dilatación paradójica intermitente, que dura entre 5 y 10 minutos y sirve para proteger al tejido expuesto contra la isquemia continua. Lo curioso es que se sabe que esta es más frecuente entre los esquimales, los lapones y los nórdicos, que entre habitantes de otras latitudes cuando se exponen al frío, también se le conoce como “respuesta del cazador”. Debajo de los 10° C esta respuesta deja de producirse, y la formación de cristales extracelulares de hielo causa la vasoconstricción permanente, primero de vénulas y después de las arteriolas. La circulación capilar se hace lenta debido al vaso espasmo y la mayor viscosidad de la sangre. El agua sale de las células, y en el espacio extracelular favorece la formación de más cristales de hielo. La congelación altera la integridad endotelial ya que estas células son muy susceptibles al frío. El interior celular se hace más hipertónico, y favorece la pérdida de la integridad celular con descubrimiento de la membrana basal de las células endoteliales y más estasis circulatoria. De ahí sigue una trombosis microvascular progresiva con embolización e hipoxia tisular con la consecuente herida de la dermis. Parece ser que mientras la lesión por frío es reversible, el daño tisular se produce durante el recalentamiento, en el cual los vasos viables pueden desarrollar trombosis microvascular progresiva, y permanecer susceptibles a la agregación de plaquetas y eritrocitos. La interfase entre los tejidos sanos y los dañados, permanece susceptible a la vasoconstricción y a la desviación arteriovenosa después del recalentamiento (deshielo). El edema tisular se presenta entre el segundo y tercer día del recalentamiento seguido por trombosis, infiltración de leucocitos y datos tempranos de gangrena y necrosis. La situación más grave, se da cuando existen periodos de deshielo y recongelamiento, ya que esto ocasiona un daño muy severo con trombosis y daño vascular. La proliferación de la íntima vascular y la degeneración de la túnica media, ocasiona vasculitis en los tejidos dañados.

Inicialmente la piel se ve muy bien, hasta que se pone blanquecina y el paciente refiere una sensación de quemadura o picazón. La coloración puede variar de blanco o amarillo pálido, a moteada y con tinte purpurino. A media que se enfría más el tejido expuesto se vuelve insensible, y se puede perder la coordinación de la extremidad afectada. El grado de anestesia inicial es una indicación de la gravedad de la lesión, ya que esto es ocasionado por isquemia y neuropraxia. La piel más dañada se siente cerosa y no se desplaza sobre las eminencias óseas o las articulaciones.

Recientemente se ha aceptado una clasificación basada sobre todo en la probabilidad de pérdida tisular.

Así la congelación *superficial* limitada a la piel y el tejido celular subcutáneo. La piel expuesta está pálida y edematosa y aparecen ampollas claras en las primeras 24 o 48 horas.

La *profunda* compromete a los músculos, huesos y articulaciones y los tejidos se sienten pétreos o como de madera. Suelen aparecer ampollas hemorrágicas entre una y tres semanas después de la exposición. Durante el recalentamiento se presenta edema y se siente mucho dolor, y puede progresar a gangrena y ulceración. A diferencia de otras formas de gangrena, las congeladuras ocasionan una escara superficial de espesor parcial que tarda en demarcarse entre tres y cuatro semanas seguidas de la amputación espontánea del tejido no viable. Cuando todo termina, el tejido lastimado se sustituye por una piel de apariencia normal aunque hipersensible.

El manejo se inicia con la protección contra el frío, y tratar de recalentar con el calor de las axilas o el abdomen pero *nunca*, con fuentes de calor secas temporales, cuando exista peligro de *recongelamiento*. Una vez que se llega a una sitio para tratamiento definitivo, lo mejor es el recalentamiento rápido sumergiendo el área afectada en agua circulante de 40° C a 42° C durante 15 o 30 minutos, o hasta que el llenado capilar sea adecuado. La sensación normal puede tardar en regresar varias semanas por lo que esto no debe emplearse como un parámetro de recalentamiento. Las ampollas habrán de dejarse como estan, no hay que aspirarles y menos romperlas. Durante el recalentamiento hay dolor, por lo que se requieren analgésicos, además, dado la diuresis inducida por el frío y la disminución de la ingesta de líquidos, situación que no rara en estos enfermos, es indispensable mantener un buen estado de hidratación. Los tejidos deben ser manejados con mucho cuidado, cubiertos, con gasas estériles, flojas, no compresivas ni adherentes. Las manos y los pies deben elevarse para reducir el edema y los dedos deben ser separados con algodón estéril. Hay que tener en cuenta la posibilidad de la aparición de un síndrome de compartimiento, tanto en dedos, como en las propias extremidades, sin embargo la fasciotomía rara vez se requiere en las fases agudas. Los baños en agua circulante ayudan a la remoción de la piel lesionada irremediamente, pero pueden pasar hasta tres o cuatro semanas antes de que se conozca la magnitud del daño, por ello el desbridamiento temprano no es muy útil.

Hasta el momento no existe algún recurso terapéutico farmacológico que haya demostrado alguna utilidad práctica.

Las secuelas tardías incluyen la hipersensibilidad al frío, adormecimiento, disminución táctil e incapacidad para trabajar. La piel puede cambiar de color, presentar hiperqueratosis, hiperhidrosis, úlceras, hiperestesia o dolor en reposo.

En resumen, las lesiones por frío, pasan por diferentes estadios, desde la exposición a temperaturas arriba de cero hasta las francamente congelantes. La exposición crónica a temperaturas medianamente frías ocasiona placas rojas en la cara, las manos y los pies. Son típicas en personas que viven en sitios con temperaturas promedio de 12° C a 15° C permanentemente.

La exposición a agua fría ya sea a través de calzado (pie de trinchera), o en las manos (manos de pescador, de manejador de alimentos congelados, etc.), ocasiona lesiones púrpuras y prurito. Finalmente la congelación, termina en daño severo y a menudo irreversible, que no puede ser determinado de inicio, requiriéndose del manejo adecuado y la observación por hasta cuatro semanas antes de poder identificar cual será el daño definitivo.

Aparato folículo-piloso.

Acné. (Gr *akme*? = un punto, *achne*? = desperdicio, broza).

“El exhibe la rosa de la juventud sobre si mismo”
Shakespeare W.

¿Quién de nosotros no ha tenido “barros”? (L. *varus* = grano en la cara) durante la adolescencia?

Es uno de los problemas más frecuentes por lo que se consulta a los pediatras y dermatólogos. A pesar de que se considera una enfermedad de la adolescencia, el 40% de los hombres y el 54% de las mujeres mayores de 20 años, presentan brotes ocasionales y el 25% tendrán cicatrices toda su vida, como un triste y desagradable recordatorio de su “despertar hormonal”.

En encuestas periódicas, la gran mayoría de adultos, recuerda haber padecido como consecuencia del acné, problemas sico-sociales, emocionales y de cambio de vida tan intensos, como aquellos que refieren sus vivencias sobre el asma, la diabetes o la epilepsia.

Se trata básicamente de un problema de las glándulas sebáceas, que inicia en la pubertad por el incremento de la producción de andrógenos, sin embargo debe existir algo especial en las glándulas de la frente, nariz y mentón porque esas son las más afectadas y en las que inicia el problema. Los andrógenos, son sólo una parte de la historia y desde luego el aumento de la producción de sebo es el factor importante, al que se suma hiperproliferación epidérmica con descamación anormal que bloquea el canal pilo sebáceo, por donde drena el aparato folículo-sebáceo, lo que sumado al aumento del sebo, se proporciona un ambiente ideal para que prolifere la bacteria *Propionibacterium acnes*, y se elaboren los mediadores pro inflamatorios que ocasionan la inflamación característica del acné. Le ocasiona el empleo de esteroides anabólicos, corticoides, antiepilépticos y algunos anticonceptivos, y por ello lo padecen pacientes con síndromes de ovario poliquístico y de Cushing, portadores de tumores adrenales o de ovario e hiperplasia adrenal, en los cuales se presentan los casos más severos, quizás por las irregularidades hormonales o hipersensibilidad a los andrógenos. Otros elementos como la dieta, el consumo de leche, estrés, etc., han sido considerados como causantes, pero no existe evidencia absoluta de que realmente sean de importancia.

A las zonas centro faciales afectadas (“zona T”) inicialmente, se llegan a sumar en mayor o menor proporción otras, como el resto de la cara, los oídos, cuello, tórax y hasta el cuero cabelludo.

Cuando se tapa el conducto se crea el comedón, la lesión básica visible del acné, que se forma por el acúmulo de sebo y se ve como una pápula que puede estar cerrada con puntos blancos, o en caso de abrirse como puntos negros por la oxidación aérea del comedón. El sebo se desdobra al proliferar la propionibacteria, produciéndose ácidos grasos libres y los derivados péptidos pro inflamatorios (lipasas, proteasas, hialuronidasas y factores quimiotacticos), lo que desencadena la quimotaxis de los neutrofilos y la activación de sus lisozimas y del complemento, creándose con ello las típicas pápulas y pústulas, que de formar lesiones nódulo-quísticas dejen

cicatrices permanentes. Es decir se desencadena la inmunidad humoral y celular así como la cascada del complemento. A medida que el paciente tiene niveles más elevados de inmunidad contra las propionibacteria, existe mayor riesgo de desarrollar acné inflamatorio, condicionado por la compleja interacción entre *P. acnes* y las respuestas del sistema inmune *nativo*, que es el responsable de esa inflamación.

El acné se la intentado catalogar de diversas formas, pero quizá lo lógico sea clasificarlo en leve, moderado y severo. En el leve es básicamente el que presenta comedones; en el moderado, además de muchos comedones existe respuesta inflamatoria que se traduce en la concurrencia de pápulas y pústulas. En el severo, existen lesiones nodulares y quísticas, además de todas las anteriores, puede ser francamente agresivo, e incluso el componente de un síndrome.

El *acné conglobata* es una forma crónica muy seria, que cursa con comedones, pústulas, quistes mal olientes, senos y trayectos, con atrofia de la piel y formación de queloides. Los pacientes, tienden a desarrollar hidradenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo, componentes de la triada de oclusión folicular.

En el *acné fulminante* la respuesta inmune contra la propionibacteria es literalmente "exuberante". Las lesiones aparecen súbitamente, y pueden ser parte de un síndrome en el que se incluye sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO). En otros debido a una alteración autosómica dominante, se presenta artritis piógena estéril, pioderma gangrenosa y acné grave (APA).

El *acné queloide de la nuca*, afecta principalmente a varones jóvenes negros, pero ocasionalmente también a mujeres. Su apariencia es dramática por los nódulos queloides localizados en el cuello y el cuero cabelludo, en donde ocasiona alopecia cicatrizal.

El manejo del acné es complejo, sobre todo porque el paciente (o sus padres) espera resultados inmediatos. La mayoría de los esquemas de manejo, recurren después de la aplicación de pomadas y al empleo sistémico de antibióticos, hormonales y retinoides.

Las pomadas más populares son las que contienen retinoides, antibióticos y peróxido de benzoilo existiendo varias combinaciones.

Los antibióticos preferidos son la tetraciclina, doxicilina, y minociclina y los de segunda elección son la eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y la ampilina.

Entre los hormonales, los anticonceptivos con acción antagonista a los andrógenos son bastante efectivos, así como la espironolactona, diurético con acción antiandrogénica.

La isotretinoína es un retinoide muy efectivo para el manejo del acné nódulo quístico, aunque no está libre de riesgos potencialmente serios, entre otros la foliculitis Gram-.

Hidradenitis supurativa. ¿Acné inverso?

Se ha definido como una erupción acneiforme andrógeno-dependiente que afecta principalmente áreas con folículos pilosos apocrinos. Afecta más a las mujeres, excepcionalmente menores de 11 años y rara vez después de los 20 años, aunque hay casos congénitos y tardíos, asociados a hiperplasia adrenal o tumores suprarrenales.

También se le conoce como enfermedad de Verneuil (1823-1895) o *acné inverso*. Aunque tradicionalmente se le ha considerado como un problema de las glándulas sudoríparas (de ahí lo de hidro) “olorosas” o apocrinas; actualmente se ha empezado a dudar de que el problema sea de ahí precisamente y que todo se debe a un error en la interpretación de su patogénesis. De hecho su nombre se ha acuñado, basado principalmente en el hecho de su tendencia a localizarse en áreas en donde predominan ese tipo de glándulas. La razón por la que se tiende a llamarle acné inverso, se debe a que se han encontrado evidencias de que la glándula ocluida es en realidad una sebácea lo que le asemeja al acné vulgar, distinguiéndose de él, precisamente porque el problema está en zonas en donde esas glándulas sudoríparas abundan, y el término *inverso* se emplea porque se encuentra en sitios que habitualmente no son afectados por el acné. En este tenor, la patogénesis del problema se debe a *hiperqueratosis folicular, oclusión y ruptura*. La inflamación resultante ocasiona eritema, abscesos, fistulas, senos y cicatrices en regiones como las axilares, mamarias, genitales, perianales o periumbilicales. Se presenta también durante la pubertad, existe una forma familiar heredada como autosómica dominante, que parece afectar más a las mujeres. Algunos factores predisponen a ello, como la obesidad y el hirsutismo con agudización durante la menstruación. Algunas veces se asocia a artritis, enfermedad de Crohn, síndrome de Down (1828-1896), enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, herpes simple y síndrome de Sjögren. Cuando la zona afectada es un pliegue inguinal, siempre existe el riesgo de que el proceso se extienda a los labios mayores o al pene, creando gran desfiguramiento.

No existe una bacteria “típica” en estos casos, aislándose, dependiendo de la zona afectada, *S. aureus*, *S. viridians*, *S. milleri*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *E. coli*, *P. mirabili*, y varios anaerobios.

En cuanto al manejo, lo primero es recomendar mejorar las condiciones de higiene y bajar de peso. En casos de infección severa, hay que drenarle para disminuir la inflamación, haciendo las incisiones paralelas a los pliegues cutáneos. En caso de existir celulitis, fiebre y ataque al estado general se requieren antibióticos sistémicos. También se ha empleado la aplicación tópica de clindamicina, tetraciclinas y retinoides, así como inyecciones intralesionales de antiandrógenos. Desgraciadamente, la mayoría de los casos son refractarios a estas medidas, comportándose como recurrentes y crónicos. Quirúrgicamente, se pueden abrir los trayectos fistulosos cuando el problema no es muy profundo, sin embargo, la alternativa quirúrgica en la mayoría de los casos es la extirpación hasta la fascia profunda del tejido subcutáneo afectado, pudiéndose dejar que la herida cicatrice por segunda intención, o cubrirla con un injerto libre o con un colgajo músculo-cutáneo. En lesiones graves de la región perianal se ha empleado láser de dióxido de carbono. A pesar de las técnicas mencionadas, hasta el 90% de los pacientes persisten con alguna sintomatología, incluso muchos años después del manejo inicial, y hasta el 3% de los pacientes con una lesión perianal de larga evolución, llegan a presentar carcinoma de células escamosas.

Perifoliculitis abscedens* et suffodiens**

(**L. abscedo* = alejarse. ***L. suffodio* = socavar)

Se trata de una celulitis disecante del cuero cabelludo, que típicamente inicia como foliculitis simple en el occipucio y el vértice craneal, con racimos de pústulas perifoliculares que progresan a la formación de abscesos y senos, para desarrollar más adelante, alopecia por cicatrización. Los nódulos pueden ser firmes o fluctuantes y drenar a la presión líquido sero-sanguinolento.

Se piensa que se debe a la retención de queratina, y a la inflamación consecutiva por la dilatación folicular y su ruptura. Estas lesiones tienden a permanecer por años, son resistentes al tratamiento y progresivas, llegando a tal cicatrización del cuero cabelludo, que tiende a ser hipertrófica y queloide. La realidad es que ni su etiología ni la patogénesis se pueden explicar fácilmente. Es una enfermedad rara, de difícil manejo, frecuente entre los 18 y los 40 años de edad y principalmente a sujetos de raza negra.

Tríada de oclusión folicular.

La asociación de hidradenitis supurativa, acné grave y celulitis disecante del cuero cabelludo, constituye esta tríada, que en ocasiones al asociarse a quiste pilonidal, forma una cuádrupla.

Algunos estudios genéticos han demostrado mutaciones en genes de la *conexina 26*, ocasionando “síndromes dermatológicos” los cuales a veces se asocian a sordera. Esta *conexina* está restringida a los folículos pilosos y glándulas sudoríparas eccrinas, y sus mutaciones también se asocia a sordera sensorineural y a alteraciones hiperqueratóticas de la piel.

Enfermedad pilonidal.

“He descubierto al paso de los años que si mis pelos están bien, entonces en general yo también”

Lipman.

El término pilonidal (L. *pilus* = pelo + *nidus* = nido) se emplea para describir trayectos fistulosos, quistes abscesos y senos relacionados con pelos, habitualmente localizado en la región sacrococcígea del pliegue interglúteo, pero descrito también en espacios interdigitales, el ombligo, la pared torácica y el cuero cabelludo.

Región sacrococcígea.

Durante la segunda guerra mundial se encontraron muchos casos de estos en chóferes, por lo que se le ha llegado a conocer como la “enfermedad del jeep” (vehículo de *general purpose*, “GP” en inglés). Se presenta más en hombres que en mujeres (2-4:1) generalmente menores de 40 años, frecuentemente, pero no siempre son sujetos obesos, con vida sedentaria, que pasan muchas horas sentados, hirsutos, con facilidad a la sudoración, y poco aseados.

En ocasiones sólo se distinguen algunos hoyos o poros en la porción superior del pliegue inter glúteo. Se refiere inicialmente dolor ocasional en la zona después del ejercicio o estar sentado mucho tiempo. En otras ocasiones la primera manifestación es un absceso, que se presenta como una masa roja, caliente, dolorosa y que resuma algo de pus por un poro. A veces existe aparente resolución, sobre todo después de

la administración de antibióticos sistémicos, pero hasta el 80% de las veces recurre volviéndose crónico. En algunas ocasiones hay ataque al estado general con fiebre, malestar y leucocitosis.

Se trata de una enfermedad adquirida, que sólo se presenta cuando el aparato pilo sebáceo está maduro, e intervienen los andrógenos ocasionando secreción muy espesa y distensión con queratina, de la glándula pilo sebácea. A partir de ahí probablemente las bacterias ingresan al folículo piloso que es habitualmente estéril, lo que da origen a inflamación y edema con lo que ocluye la comunicación al exterior. Todo se acumula dentro del folículo, el cual se expande hasta que se rompe derramándose el contenido al tejido graso subcutáneo lo que origina una reacción a cuerpo extraño y la formación de un absceso, este paso parece ser muy importante, ya que, se ha demostrado estadísticamente, que el problema es más serio entre mayor es el espesor de este panículo adiposo. Esta colección purulenta se dirige a la superficie a donde se abre, formándose al paso del tiempo un trayecto fistuloso cubierto de epitelio. A medida que hay más recurrencias, aumenta el número de trayectos los cuales se palpan o se ven, y dentro de los senos hay pelos y detritus celulares, teniendo una apariencia de suciedad permanente. Otra posibilidad, es que el problema original sea una invaginación cutánea sobre el sacro, que contiene un manojito de pelos el que crece por la fricción repetida, lo que ocasiona la penetración pilosa en la piel vecina. Los casos de enfermedad pilonidal ocupacional, seguramente se producen por un mecanismo similar.

Durante la presentación aguda, el cirujano se ve obligado a drenar el absceso, lo que hay que hacer a través de una incisión por fuera de la línea media seguido de curretage del pelo y del tejido de granulación, dejándose cerrar por segunda intención y con muchos cuidados de limpieza sobre la herida. Una vez que todo el proceso inflamatorio ha desaparecido, es posible efectuar la resección del seno.

Nunca debe intentarse un procedimiento radical mientras exista infección. Una vez drenado, es indispensable el aseo diario y el rasurado frecuente, con lo que se llega a tener una enfermedad “controlada” que ocasionalmente da algunos signos y síntomas de infección, pero que no son incapacitantes.

Si el paciente es capaz de llevar cuidadosamente un régimen de limpieza y rasurados permanentes, lavados con agua corriente y el empleo de algunas pomadas con antibióticos, es posible que algunas lesiones crónicas cierren en sólo algunas semanas, todo ello ocasionado porque se logra el abatimiento de la cuenta bacteriana. Esto aunado a la pérdida de peso, eliminación del tabaco y el alcohol, evitar estar sentado sobre la herida y cuidados generales, puede ser una alternativa razonable para algunos enfermos.

Cuando el asunto se vuelve intolerable y crónico, entonces el manejo quirúrgico radical es indispensable.

Desgraciadamente existen varias técnicas y ninguna asegura el 100% de curación. Sea cual sea lo que un cirujano proponga, debe tratarse de un procedimiento simple, que no requiera estancia hospitalaria prolongada, no ser muy costoso, tener pocas recidivas, ocasionar el menor dolor posible, con poco tiempo de incapacidad y no requerir cuidados posoperatorios excesivos. Además como resultado de la técnica que proponga, no debe existir tensión excesiva sobre la línea de sutura que

predisponga al dolor exagerado ni a la dehiscencia tardía, las consecuencias de ello se las puede imaginar en un paciente posoperado sentando en la taza del baño.

Se ha sugerido la depilación con láser por periodos prolongados después de la cirugía, con el objeto de disminuir la posibilidad de recidiva

Todas las técnicas, siguen el principio de la extirpación en bloque de todos los senos y fistulas, hasta el periostio sacro coccígeo. La reconstrucción se puede efectuar por medio del avance de colgajos, marsupialización, injertos y z-plastías. Las recurrencias van del 1.3% al 9%.

Es importante tener en mente que las lesiones crónicas llegan a presentar cambios malignos como carcinomas verrugosos y escamosos (<1%).

Región umbilical.

En el ombligo también se llega a encontrar este problema. Igualmente es mucho más frecuente en varones que en mujeres y la edad promedio es de 22 años. Entre los factores predisponentes además del sexo y la edad está el hirsutismo, la profundidad del ombligo, y la pobre higiene personal. La evolución y manifestaciones clínicas son semejantes a las descritas anteriormente, y son causa en ocasiones, de onfalitis de repetición. El tratamiento conservador bien llevado da buenos resultados, pero el definitivo es la resección de la cicatriz umbilical sin reconstrucción. Los cuidados posoperatorios de higiene deben continuar para evitar las recidivas.

Enfermedad pilonidal en las manos.

La localización de este problema en las manos, se ha considerado como una enfermedad ocupacional, ya que se presenta en peluqueros, vaqueros, entrenadores de perros, etc. La mayoría de las veces se localizan en algún espacio interdigital, aunque a veces son subungüeales, llegando incluso a ocasionar osteomielitis de la falange distal. Se ocasiona porque los pelos cortos penetran la piel, evidentemente en estos casos no hay lesión previa al folículo, lo que debe obligar a pensar se trata de algo intrínseco en el pelo, lo que es seguramente un factor muy importante en la patogénesis de ese delicado problema, cuando se asocia a bacterias. El manejo igualmente es la extirpación con la reconstrucción del defecto. Es conveniente recomendar el empleo de guantes en sujetos de riesgo.

Anormalidades de las uñas.

Las uñas no son un apéndice trivial, y para algunos incluso son un medio de expresión corporal. Como un dato curioso, actualmente existe una industria para su atención estética que sólo en la Unión Americana, significó un gasto entre el 2004 y el 2005 de unos 6.8 *billones* de dólares por parte de las mujeres y >6% de los varones que visitaron los salones de belleza; obviamente, no es raro que sus lesiones preocupen a los enfermos no sólo por las alteraciones funcionales sino por las estéticas que estas ocasionan. La variación en características tales como el color o la textura, pueden ser manifestaciones de muchas patologías que van desde trauma externo hasta el efecto colateral de algunos medicamentos, infecciones por hongos y bacterias o enfermedades sistémicas. El cirujano a menudo tiene que

tomar decisiones para establecer el diagnóstico adecuado y desde el luego decidir el mejor tratamiento.

Lesiones pigmentadas.

Obedecen a la presencia de melanina en la placa de la uña. La presencia de otros pigmentos como el hierro, se denomina discromías, y no se mencionarán.

Melanoquia longitudinal (ML).

La melanina en la mayoría de las ocasiones, se concentra a lo largo de una banda longitudinal pigmentada llamada ML, término que únicamente se refiere a las que aparecen en la región de la matriz y se extienden hasta la punta. La melanoquia total y la transversal son raras, y a excepción de la subungüal linear queratótica, las lesiones pigmentadas del lecho no causan este tipo de lesión, y sólo se aprecian a través de la uña como manchas negras o cafés.

La melanina de la uña proviene de la matriz, en donde se encuentran alrededor de 200 melanocitos por mm^2 en contraste con la epidermis, en donde son 1500/ mm^2 . En la matriz proximal, la mayoría de los melanocitos están inactivos, mientras que en la distal hay dos compartimentos igualmente importantes, uno en donde sí hay síntesis de melanina y otro en la que esto no sucede, lo que explica porque porqué la ML, se encuentra más frecuentemente en la matriz distal. En el lecho de la uña también hay melanocitos normalmente, aunque aquí su concentración es de tan sólo 45/ mm^2 . Además del número y la actividad, estos melanocitos de distinguen de su contraparte en el resto de la piel, porque en la matriz proximal están situados entre la segunda y la cuarta capa germinativa, mientras que en la distal que es más delgada, lo hacen entre la primera y la segunda. Cuando se activan los melanosomas ricos en melanina, se transfieren por medio de las dendritas, a las células en vías de diferenciación de la matriz, las que emigran distalmente a medida que se transforman en los onicocitos de la uña y son precisamente los que se ven en la ML. Dado que esta lesión puede estar avisando de la presencia de melanoma en el aparato ugueal, observarles es fundamental. Estas lesiones pueden encontrarse en uno o más dedos, variar de café claro a negro, ser de apariencia homogénea o heterogénea, variar en su anchura y los bordes que pueden ser definidos o desvanecidos. Si la pigmentación se extiende hasta la piel adyacente o a la placa, comprometiendo los pliegues o las puntas de los dedos, se produce el llamado signo de Hutchinson (1828-1913), lo que obliga a considerar la posibilidad de melanoma de la uña, aunque dado a que no es patognomónico del problema, cuando se trata de un problema benigno, se denomina "*pseudo*" Hutchinson.

La patología que se presenta con pseudo Hutchinson, son desde luego la melanoquia racial, algunos síndromes, iatrogénias por la administración de radioterapia y medicamentos, desnutrición, SIDA, nevus congénitos, trauma crónico, etc. Algunas veces pueden ser aparentes y originarse por pigmentación del lecho y rara vez por hematoma que se extiende hacia la periferia.

La ML, puede deberse a la activación de los melanocitos o a la hiperplasia de los mismos.

ML por activación de melanocitos.

La activación o estimulación se conoce como *melanoquia funcional*, y la hiperpigmentación **no** se debe a aumento en el número de melanocitos. En el 73% de los casos la ML en adultos es funcional, y entre sus causas se encuentran cambios fisiológicos como sucede en las personas de color, causas locales tal como sucede en trauma repetido por calzado inadecuado, enfermedades dermatológicas benignas como la soriasis y la esclerodermia, o malignas como tumores no melanocíticos de la unidad ungueal. En algunas enfermedades sistémicas también se estimulan los melanocitos como sucede en la enfermedad de Addison o el síndrome de Cushing.

En ocasiones es iatrogénica, como cuando aparece después de foto terapia o exposición a los rayos X, o a varias drogas tales como agentes antineoplásicos, cloroquina, ibuprofen, ketoconazol, difenilhidantoina entre muchos más. Se afectan varios dedos de las manos y los pies, y son más frecuentes en sujetos con piel oscura que en blancos.

En algunos casos, es un componente de un síndrome que además cursa con manchas muco-cutáneas ya sea sin o con compromiso sistémico. Ejemplo del primero es el llamado de Laugier-Hunziker en el que hay máculas periorales pigmentadas, y del segundo el de Peutz-Jeghers que cursa con pólipos intestinales. Evidentemente en todos los enfermos con melanoquia *¡nunca hay que omitir revisar la cavidad oral!*

ML por hiperplasia de los melanocitos.

Como ya se señaló en estos casos hay en la matriz de la uña, más melanocitos de los normales.

Hiperplasia benigna.

Se subdivide en dos, el “*lentigo*” (L *lentigo* peca, lunar) cuando **no** existen nidos y se encuentra en el 9% de los adultos y en el 30% de los casos pediátricos, y el “*nevus*” (L “*naevus*” ¿nevo?) en el cual **existe** por lo menos un nido, que puede ser congénito o adquirido y representan el 12% de la ML en adultos y casi el 50% en niños.

Son más frecuentes en los dedos de la mano (particularmente el pulgar) que en los ortijos. En la mitad de los casos la lesión es de 3 mm o más.

Hiperplasia maligna.

Se llama **melanoma de la uña** y es raro en sujetos de raza blanca ya que sólo se presenta entre el 0.18% y 2.8%; sin embargo hasta el 23% se presentan en japoneses y el 25% en negros. La mayoría de las lesiones están en el pulgar, índice y primer ortijo y la edad promedio va de los 60 a los 70 años. Desgraciadamente, con frecuencia el diagnóstico no se hace pronto lo que explica su mal pronóstico, a pesar de que entre el 38% y el 75% de los pacientes cursan con lesiones pigmentadas que se ¡están viendo! por mucho tiempo. En general, debe ser sometido a biopsia de inmediato, todo sujeto mayor de 60 años con ML del pulgar, índice, primer ortijo, con antecedente de melanoma en otra parte de la economía, y lesión con pigmentación oscura, heterogénea, de bordes indefinidos, pigmentación periungueal, distrofia de la uña, tumor subungueal, o ulceración.

Es claro, que el signo de Hutchinson con la extensión de la pigmentación hacia los tejidos vecinos proveniente de la matriz o el lecho, obliga a la remoción de toda la parte afectada aún sin biopsia incisional; con ello además de proporcionar al patólogo una muestra adecuada, evita la diseminación, sin embargo hay que estar atento a la posibilidad de un pseudo Hutchinson, y ante la duda una segunda opinión siempre es recomendable. Este tumor tiene más mal pronóstico que otros melanomas, quizá por el retraso en el diagnóstico, además es conveniente recordar que, aunque raro en niños, también en ellos se llega a presentar.

Los dos tipos de ML, pueden ser diagnosticados por *dermatoscopia* y la toma de muestras de la uña, ya sea por sacabocado o corte, para su estudio microscópico y cultivo. Histológicamente se trata de identificar melanina, pero también es posible identificar, mediante una tira reactiva de las que se emplean para exámenes de orina, sangre (hematoma subungüéal), lo que de ser positivo, permite mayor observación, y claro, de ser negativa, ayudan a que el paciente comprenda porque son necesarios otros estudios más complejos. Sin embargo la única forma de poder confirmar la causa de ML es la biopsia de la matriz, la cual permite identificar activación de los melanocitos, hiperplasia benigna, hiperplasia atípica intraepitelial y melanoma in situ o invasivo. Sin embargo es conveniente recordar que al igual que la clínica, la histología *no es una ciencia infalible*, por lo que se hace indispensable la intercomunicación entre el cirujano y el histopatólogo, así como contar con una muy cuidadosa historia clínica. Es recomendable, tener en mente que la biopsia puede ocasionar daño cosmético, por ello el paciente debe estar bien informado de ello.

Tumores comunes de la uña.

Son numerosos, de distinta naturaleza y ya que algunos son graves, es indispensable establecer el diagnóstico de inmediato

Verrugas.

Las comunes son ocasionadas por virus del papiloma con distintos tipos de ADN. La mayoría de las veces se les encuentra en el pliegue de la uña llegándose a extender a través de él. Las hay subungüeales y pueden crecer hacia el lecho elevando al cuerpo, además son dolorosas y llegan a confundirse con un glomus. Se encuentran en pacientes con antecedentes de morderse, arrancarse y romperse las uñas. Se ha llegado a observar erosión ósea por estas verrugas, aunque algunos de estos casos en realidad obedecen a querato acantomas o carcinomas epidermoides, ya que clínicamente es imposible diferenciarles, lo que obliga a que en casos de lesiones de larga evolución, se efectúe estudio histopatológico.

El manejo a veces es frustrante, particularmente las ocasionadas por el HPV-42 que se asocia al SIDA. Se han reportado éxitos empleando bleomicina intralesional y con láser. El cirujano debe resistir la tentación de resecarles.

Queratoacantoma digital distal.

Pueden existir, debajo de la uña o cercanas a ella, como lesiones únicas o múltiples. Son raros, benignos, y de crecimiento rápido lo que les hace aparecer

como muy agresivos. Rara vez son lesiones únicas y se asocian a otras semejantes en diferentes partes del cuerpo. La tumoración suele iniciar como un nódulo queratósico, pequeño, y doloroso debajo de la borde libre de la uña en donde crece hasta alcanzar uno o dos centímetros, en tan sólo cuatro a ocho semanas. El nódulo presenta en el centro un tapón de material córneo. En ocasiones, erosiona hacia el hueso apareciendo como una lesión lítica cercana al lecho de la uña, pudiendo ser bien valorada por medio de resonancia nuclear magnética (RNM) con administración de gadolinio. A veces aún histológicamente, no se puede diferenciar con facilidad del carcinoma escamoso.

El tratamiento, va desde la extirpación local conservadora hasta la amputación del dedo, sin embargo esto último puede ser el resultado de haberle confundido con un lesión maligna. Por ello el tratamiento de elección, es la extirpación de la lesión con márgenes amplios y seguimiento cuidadoso, por lo menos durante dos años, ya que se conoce de recidivas hasta 22 meses después del manejo inicial. Parece ser que los retinoides tienen alguna utilidad, por ello en ocasiones se les emplea como adyuvantes del manejo quirúrgico. Otros grupos han empleado 5-fluorouracilo intralesional o como ungüento, así como bleomicina y metotrexate.

Onicomatricoma.

Se le conoce desde hace relativamente poco tiempo (25 años), y se trata de una banda longitudinal amarilla de anchura variable, alrededor de la uña normal. En la zona amarilla se aprecian algunas hemorragias en forma de astillas. La zona afectada se va curvando a medida que avanza la zona amarilla, y cuando se retira la uña se encuentra un tumor vellosa proveniente de la raíz, y la uña se muestra engrosada, tubular y con digitaciones filamentosas. Las proyecciones vellosas están tan acentuadas, que el corte de la uña ocasiona hemorragia. La RNM proporciona una imagen típica. El manejo es quirúrgico asegurándose de remover toda la lesión.

Fibromas periungüeales.

Se presenta en el 50% de los casos de esclerosis tuberosa, la que una enfermedad multisistémica, heredada como autosómica dominante, que afecta al SNC, ojos, piel, apéndices cutáneos, riñones, corazón, vasos sanguíneos y huesos. Los fibromas aparecen entre los 12 y 14 años, aumentando de tamaño y de número al avanzar la edad, en esta localización, tienden a ser más frecuentes en los ortijos que en los dedos de las manos. Los tumores individuales son pequeños, redondos, color carne, asintomáticos, de superficie tersa, aunque a veces tienen algo de queratina en la punta, lo que hace que se confunda con fibroqueratoma. Nacen en el pliegue, de donde crecen hacia el lecho y destruyen a la uña. Generalmente se curan con resección simple.

Fibroqueratoma adquirido.

Son lesiones benignas, asintomáticas, con una punta hiperqueratótica de base angosta; pareciera ser que suelen ser que algunas son de origen traumático. Llegan a crecer bastante, la mayoría se originan del pliegue y ocasionan una depresión distal. Algunas crecen del lecho, pero esto no es frecuente. La RNM proporciona

una imagen típica, y el manejo es quirúrgico, debiéndose extraer hasta el plano profundo ya que tienden a recidivar.

Exostosis y osteocondroma.

Las exostosis subungüeales, no son tumores verdaderos sino más bien un crecimiento anormal de hueso, y de algunos remanentes cartilaginosos calcificados. Afectan más a jóvenes; son dolorosos, elevan a la uña, y se presentan con frecuencia en el borde interno y la punta del primer orjejo, aunque también se les llega a localizar en otros orjejos, y rara vez en el índice y el pulgar.

Inicia como una pequeña elevación de la falange distal, que llega a proyectarse por debajo de la placa y a salir por debajo del borde. Si se pierde la uña, la superficie se erosiona e infecta, confundiendo a veces con uña enterrada o incluso melanoma. Los cambios radiológicos son muy característicos, por lo que la triada de dolor, deformación de la uña y características radiológicas, hacen un diagnóstico de certeza. Los osteocondromas son muy semejantes, pero en estos casos, histológicamente se demuestra una capa de cartilago hialino.

El manejo es el raspado quirúrgico con técnica meticulosa o la remoción con cinceles finos.

Granuloma piógeno.

Se trata de un hemangioma eruptivo benigno, ocasionado por una punción traumática de la piel. Inicia alrededor de la uña como una pápula rojiza pequeña, que crece rápidamente llegando al tamaño de una cereza; la superficie se erosiona y la presencia de costras hacen pensar en melanoma maligno. Característicamente duele y sangra con facilidad. Hay una lesión semejante que se llega a presentar en las uñas enterradas, que se llama granuloma biogénico periungüeal. En ocasiones, aparecen como una complicación de manejo médico anticanceroso, ya que los agentes empleados impiden, por inhibición de su receptor o alteración en su transducción, la acción del factor de crecimiento epidérmico.

El manejo debe ser simple para evitar cicatrices y deformaciones de la uña. Se pueden remover con extirpación de su base. Se han tenido éxitos con argón, CO² y láser.

Glomus.

Cerca del 75% de estos tumores se presentan en la mano, particularmente en las puntas de los dedos, y característicamente en la zona subungüeal afectando más a mujeres entre los 30 y los 50 años de edad.

Se caracterizan por dolor intenso, pulsante, de aparición espontánea o por estímulos muy simples, como es el roce de una prenda, o tocar un cubo de hielo, ya que los cambios de temperatura particularmente de caliente a frío lo generan de forma tan intensa, que llega a irradiarse al hombro; en ocasiones es peor durante la noche. Si se coloca un torniquete en la base del dedo afectado, desaparece el dolor al igual que si el manguito de baumanómetro de infla a 300 mm Hg.

El tumor se ve a través de la uña, como una pequeña mancha azul rojiza de varios milímetros de diámetro, la que rara vez excede un centímetro. Si una

mancha rojiza, no se “blanquea” a la presión y es muy dolorosa, sin duda se trata de un tumor glomoso. En la presentación clásica, una eritroniquia (línea rojiza longitudinal) termina en una fisura distal. Algunos tumores ocasionan deformidad de la uña como fisuras y cabalgamiento. Por medio de los rayos X, se demuestra depresión de la cara dorsal de la falange distal y a veces un quiste. La RNM es particularmente útil para hacer el diagnóstico, y a desplazado a la arteriografía, que en alguna época permitía identificar una muy característica lesión estrellada. Con frecuencia existe el antecedente de trauma sobre el dedo afectado.

Histológicamente, se identifica un tumor organoide muy diferenciado, que consiste de una arteriola aferente y canales vasculares cubiertos de endotelio, rodeados por células cuboides de disposición irregular, con núcleo oscuro redondo y citoplasma claro.

El único manejo para este problema es quirúrgico, teniendo como objetivo la extirpación total de la lesión. El dolor tarda en desaparecer hasta varias semanas pero generalmente la remoción total, es curativa.

Tumor de células gigantes.

Es una tumoración que se origina de la vaina tendinosa o de la sinovial de la articulación, y es el segundo tumor más frecuente de la mano, siendo también más común en mujeres. En los dedos, se presenta con más frecuencia en el dorso de la articulación distal interfalángica, y se manifiesta como una lesión solitaria, a menudo lobulada, de crecimiento lento, sin alteración de la coloración de la piel, con superficie lisa y de consistencia firme y ahulada. Puede llegar a crecer hasta el tamaño de una ciruela y duele a la flexión del dedo. Rara vez llega a afectar al aparato ungüéal, sin embargo cuando lo hace, es generalmente sobre el pliegue externo, llegando en esas condiciones a interferir con el crecimiento de la uña. A diferencia del sinovioma maligno, no tiene calcificaciones radiológicas. La RNM sugiere el diagnóstico. El tumor está compuesto de células histiocíticas y fibroblásticas, con un número variable de células gigantes, y algunas células espumosas, dentro de un estroma hialino, con algunos siderofagos ocasionales, lo que le da un color café. El manejo es la extirpación cuidadosa y total, ya que puede haber recurrencia de no hacerse así.

Enfermedad de Bowen (1857-1941)

Se trata de una enfermedad maligna “no agresiva” y fue la primera lesión reconocida como “*carcinoma in situ*”.

La localización del tumor en el aparato ungüéal, es una manifestación particular del carcinoma escamoso, y de hecho, algunos autores prefieren no emplear el epónimo en esta localización, ya que no siempre es fácil diferenciar ahí un carcinoma invasor de uno in situ. La lesión maligna puede aparecer en el epitelio de la región periungüéal, así como en los tejidos subungüéales y más comúnmente en los pliegues. Se han comunicado casos de pacientes desde los 13 hasta los 90 años, aunque la mayor incidencia se da entre los 50 y los 69 años.

En esta localización, se distingue como una proliferación verrugosa hiperqueratósica o papilomatosa, edema periungüéal por proliferación tumoral

profunda, paroniquia con eritema por infección secundaria y fisura, o ulceración del pliegue externo con la ocasional presencia de un tejido semejante al de granulación debajo de la costra.

La invasión subungüal, es la más frecuente y cursa con onicolisis, perdiéndose la porción no adherente de la uña o hiperqueratosis importante del lecho. Frecuentemente tiene una erosión húmeda por exudado o a veces ulceración con costra. Se refiere dolor localizado, y la uña de vuelve distrófica o se entierra, los que son datos compatibles con invasión. Si bien se pierde la uña, sólo en el 20% de los casos existe invasión ósea y rara vez dan metástasis a ganglios regionales. Crecen lentamente y desde su aparición, hasta que el paciente busca auxilio, pasan habitualmente varios meses, incluso anecdóticamente hasta 30 años, ya sea por la poca importancia que le da el paciente o el propio médico. Se afectan más los dedos de la mano que los ortijos, pero no por mucho, y de hecho la enfermedad se debe considerar como con "*potencial polidactílico*", llegando a afectar al mismo tiempo varios dedos de las manos y los pies, por lo que a los enfermos ya diagnosticados, habrá que observarles por una larga temporada. Actualmente se ha sugerido que la ML puede ser también un dato clínico relacionado con este problema.

El diagnóstico es histológico, y desde luego lo que más importa es averiguar la integridad de la membrana basal.

El manejo es quirúrgico, y se recomienda el empleo de la **técnica quirúrgica micrográfica** de Mohs (1910-¿?) (TQMM), la que permite remover todas las raíces tumorales, requiriéndose la confirmación transoperatoria de los bordes quirúrgicos libres de tumor, pero al mismo tiempo creando un defecto mínimo de fácil reparación, con pocas secuelas cosméticas y funcionales, ya que se con ella se evita la resección innecesaria de tejido sano, pero al mismo tiempo minimiza las recurrencias.

En casos avanzados, se requiere de la remoción del todo el aparato ungüal, con cierre por segunda intención o el empleo de colgajos o injertos. Cuando se compromete el hueso, se debe amputar la falange distal o más proximal de ser necesario. No es infrecuente que haya ganglios regionales palpables ocasionados por inflamación crónica, pero de persistir más de cuatro semanas después de la resección, es conveniente planear su remoción quirúrgica.

Otras alternativas de tratamiento son el empleo tópico de imiquimod, la inyección intraarterial de metotrexate y la radiación en casos inminentes de amputación, y quizá de lesiones no resecables.

Paroniquia.

Se trata de una inflamación de los tejidos blandos que rodean a la uña, y con frecuencia se encuentra asociada a infección con bacterias u hongos. Los tejidos circundantes estan edematosos, muy dolorosos y se llega a expulsar pus con la palpación ¡lo que es tremendamente molesto! Cuando el proceso de prolonga por más de ocho semanas, se le denomina paroniquia crónica, y ésta a menudo es secundaria a problemas cutáneos como la soriasis, o a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso.

Habitualmente la aguda es consecuencia de trauma mecánico, reacción alérgica a productos cosméticos, acción de sustancias químicas, etc. El dolor es tal, que en ocasiones se requiere de tratamiento quirúrgico de urgencia, y se origina por la colección purulenta, la cual a su vez comprime a la matriz, con lo que de romperse puede resultar en daño de la misma e imposibilidad para el crecimiento tardío de la placa ungueal. Se administran antibióticos sistémicos y se procede a la avulsión del segmento de la uña en el sitio en donde se encuentra el absceso. No hay que olvidar enviar a cultivo una muestra del pus.

Onicocriptosis.

La onicocriptosis (Gr. *onych* = uña + *kryptos* = escondido) o “uña enterrada” es un verdadero dolor de cabeza. Afecta más a los varones (3:1). Parece ser que la causa principal es el mal corte de las uñas, particularmente del primerortejo, y sobre todo en el borde externo, a donde se “entierra” una espícula de uña en la piel, ocasionando infección. La paroniquia resultante genera drenaje purulento y formación de tejido de granulación; es una lesión muy molesta. Se han ideado diversas formas de manejo empezando con la recomendación del uso de zapatos amplios y corte de la uña sin redondear el extremo distal. La elevación de la uña, que va creciendo da buenos resultados, y se hace después de meter el pie en agua tibia por varios minutos, para ello se recurre tradicionalmente al algodón. Siguiendo los mismos principios, se han introducido algunas innovaciones, como son el empleo de hilo dental y férulas de plástico. Bajo anestesia local, se puede hacer la remoción parcial de la uña, con la avulsión del borde cutáneo y del tejido de granulación, seguido de la aplicación de fenol y en caso de falla, la matricectomía.

Glándulas sudoríparas ecrinas.

Ampollas del coma.

Estas aunque raras, no son del todo desconocidas en las unidades de terapia intensiva, y se originan por la necrosis de las glándulas sudoríparas, localizándose en los sitios de mayor presión cutánea. No sólo se deben a este efecto mecánico, sino a la excreción por esa vía de metabolitos derivados de medicamentos. También se ha descrito en otras situaciones con pérdida prolongada de los sentidos, como sucede con la ingesta de grandes cantidades de alcohol.

Calcificaciones cutáneas.

Se les describe en diferentes circunstancias y aún no es posible explicar del todo su origen, pero en la mayoría de los casos se deben a depósitos de calcio en los conductos de las glándulas ecrinas, habiéndose llegando a considerar que dado que la piel es una ruta importante de su eliminación a través ellas, al absorberse agua se forman los depósitos. Otras causas probables son procesos inflamatorios crónicos, lesiones superficiales, y presión exagerada.

La *calcinosis escrotal* se ha clasificado por algunos autores como una alteración de las glándulas ecrinas de la zona aunque esto no ha sido demostrado.

Tumores.

Representan el 1% de todas las lesiones primarias de la piel, y tienden a localizarse en las regiones en donde la concentración de estas glándulas es más elevada, como lo es la planta de los pies, sin embargo también se les encuentra en las extremidades, tronco, cabeza y cuello. Los cambios inmunológicos, metabólicos, endócrinos y vasculares característicos del embarazo, modifican todas las dermatosis y los tumores ecrinos no son la excepción.

Entre ellos se encuentran siringomas, espiradenomas, poromas, siringocistoadenomas cilindromas y tumores mixtos. Ante la duda, la biopsia debe ser preferentemente excisional, la comunicación con el patólogo es esencial y de ser consideradas como malignas, se deben manejar con criterios oncológicos.

Neoplasias de la piel.

Evidentemente, se trata de las localizadas en la epidermis y la dermis, pero dada la íntima relación entre en la piel y el tejido adiposo subcutáneo, también se consideran en este apartado.

Lesiones epiteliales.

Quiste sebáceo.

También se les conoce como quistes de inclusión. Son bastante comunes y su tamaño es variable, llegando a ser, en pacientes deshidrosos, literalmente gigantes. Tienen una consistencia ahulada, y cuando son de evolución prolongada la piel que les cubre se adelgaza considerablemente, en ocasiones es posible distinguir algún poro cutáneo dando la impresión que le cubre un comedón. Habitualmente son móviles, con excepción de los localizados en la cabeza, los cuales se comportan como un expansor de tejido. Algunos se localizan en zonas sin vello, como son las palmas de las manos y las plantas de los pies, en donde frecuentemente se deben a un trauma previo por lo que se consideran como típicos quistes de inclusión. Lo más habitual es que sean únicos, pero característicamente en el 51% sujetos con síndrome de Gardner, son múltiples. La cápsula está cubierta por epitelio escamoso aplanado que asemeja a la epidermis, y contienen en su interior queratina, detritus y sebo lo que en ocasiones le da un olor a "rancio". No es raro que la cápsula se fracture por un traumatismo, drenándose no hacia el exterior sino a los tejidos vecinos, en donde la queratina ocasiona reacción a cuerpo extraño e inflamación severa.

Cuando en la dermis se implantan células epidérmicas, se ocasionan los llamados quistes de inclusión, pudiéndose igualmente suceder lo mismo en áreas más profundas, como el espacio subdural, hueso, cartílago, mamas y órganos abdominales, a donde pueden ser acarreadas por punciones, traumatismos, hojas de bisturí, etc. En la gran mayoría de los casos existe el antecedente de trauma, o ocurrido en algunos casos, hasta una década antes de su aparición.

Estos *quistes de inclusión epidérmica*, se manejan quirúrgicamente por medio de la extirpación total, evitando que quede algún remanente de la cápsula ya que por ello recidivan. En ocasiones la localización o el tamaño, exigen, para no ocasionar

cicatrices estéticamente indeseables o tener problemas para el recubrimiento cutáneo, de la imaginación de parte del cirujano,

Papilomatosis.

Los VPH son una familia de virus no cubiertos con doble hebra de ADN, que infectan a diversos huéspedes habiéndose reconocido por lo menos unos 90 *tipos* diferentes aunque, algunos autores mencionan más de 100, identificados por su secuencia genómica, siendo posible clasificarlos de manera burda, entre los que afectan a la piel sin compromiso de los genitales y aquellos que originan lesiones genitales y mucosas.

Verrugas.

Las verrugas de la piel, son lesiones epiteliales benignas que se caracterizan por ser pequeñas tumoraciones gruesas hiperqueratósicas, ocasionadas por VPH cuyas partículas se asientan en la capa basal del epitelio, pero que sólo se replican en la capa superficial bien diferenciada, en donde generan gran proliferación celular, que es lo que ocasiona su típica morfología. En base a su apariencia o localización se les denomina como la verruga vulgar o común, plantar y aplanada.

Afectan hasta el 10% de los niños y los adultos jóvenes y la frecuencia parece mayor entre los 12 y los 16 años, presentándose más en mujeres que en varones, aunque afecta desde luego a todas las edades y muy particularmente a sujetos con algún grado de compromiso inmunitario, como sucede con los portadores de VIH y los transplantados tratados con inmunosupresión.

El virus, se pasa indirectamente a través del contacto con la piel de otro sujeto infectado, o por la transmisión del virus que sobrevive en ambientes tibios y húmedos como sucede por ejemplo en arbustos espinosos. El propio paciente les puede transferir de un sitio a otro de su cuerpo, ya sea por autoinoculación por rascado o mordeduras. Se desconoce el tiempo de incubación, pero se supone que puede durar de meses hasta varios años. Así por ejemplo los tipos 1, 2 y 4 se asocian más con las verrugas plantares, el 3 y 10 ocasiona las planas, el 7 se relaciona con las de los manejadores de carne, y la epidermo displasia verruciforme se relaciona con los tipos 5 y 6.

Verrugas comunes.

El 70% de los casos son de esta variedad. Los tipos de VPH que les ocasionan más frecuentemente son 2 y 4, aunque podrían estar implicados otros más (1-27). Pueden ser escasas o muy abundantes, y se presentan como una lesión lisa, bien circunscrita e indolora, que a medida que crece se vuelve nodular, de color café grisáceo e hiperqueratósica, en la cual se comprometen los capilares lo que ocasiona puntillero hemorrágico, siendo precisamente estos vasos, lo que permite diferenciarlos de los callos los cuales son avasculares, y del molusco contagioso que tiene una depresión central. Pueden presentarse en cualquier parte de la piel pero afectan más a las manos particularmente la región periungüal. También se llegan a localizar en las palmas, las plantas, la cara, el cuello y los labios. Histológicamente, se demuestran las proyecciones regulares de la epidermis hacia arriba, que es precisamente a lo

que se llama papilomatosis, encontrándose en la punta paraqueratosis. Una variante clínica, se presenta en personas entre los 10 y los 30 años, con larga evolución, falla de los tratamientos convencionales y asociación con enfermedad atópica, es decir hipersensibilidad a antígenos ambientales. Cuando se está ante el caso de verrugas extensas y recalcitrantes, que duran >18 meses a pesar de su buen manejo, es conveniente pensar que la lesión está asociada el tipo 57 del VPH.

Una variedad de estas son las llamadas *filiformes* que se caracterizan por su proyección alargada y delgada y por su localización alrededor de la boca, los ojos y las fosas nasales. Otra son las *periungüeales*, que afectan a niños y a los adultos que se muerden las uñas. Llegan a dañar al lecho ungüéal, ocasionando distrofia dolorosa de la uña con tendencia a infectarse. A veces, no es tan sencillo diagnosticarles ya que en ocasiones están cubiertas de piel y por otras lesiones que se localizan en la zona, con las que se pueden confundir, como la paroniquia, reacción a cuerpo extraño, quiste mucoso digital, carcinoma escamo celular, melanoma maligno, carcinoma baso celular, fibroma, granuloma piógeno, enfermedad de Bowen, callosidades y queloides.

Verrugas plantares.

Son más comunes en adolescentes y adultos jóvenes, quizás relacionadas con cierta inmadurez del sistema inmune, el trauma repetitivo por la práctica deportiva, el uso de baños públicos, o la sudoración excesiva. Tienen tendencia en aparecer en zonas de apoyo como son el talón y la cabeza de los metatarsianos a donde también aparecen abrasiones y callos. En ocasiones llegan a confluír en placas grandes, a veces son profundas y dolorosas extendiéndose por debajo de la superficie. El diagnóstico diferencial se hace con fracturas de estrés, callos, reacción a cuerpos extraños, liquen plano, sífilis secundaria y el carcinoma verrugoso (epitelioma cunicular). Los tipos de VPH involucrados son el 1, 2 y 4. Se reconoce su potencial para desaparecer espontáneamente por lo que su tratamiento se reserva sólo en los casos en que son muy dolorosas o están en las zonas de apoyo, con gran impedimento de la función. En los diabéticos hay que extremar el manejo ya que llegan a presentar complicaciones serias por manipulación inadecuada.

Verrugas planas.

Son las más raras, y solo ocasiona el 4% de estas lesiones. Se originan por VPH tipos 3 y 10, siendo más comunes en niños en los que se aprecian con una superficie plana, discretamente elevada que la mayoría de las veces mide menos de 5 mm, afectando más a la cara y al dorso de las manos. En los adultos se tienden a localizar en áreas de rasurado, como las piernas en las mujeres y la barba en los varones. La rascazón puede diseminarles en cordones sobre las superficies escoriadas.

Epidermodisplasia verruciforme.

Es una infección por VPH tipo 5, rara y crónica en sujetos con alteraciones en la inmunidad mediada por células, apareciendo desde la niñez como lesiones aplanadas, muy parecidas a las verrugas, con máculas eritematosas, hiper o hipopigmentadas que se asemejan a la pitiriasis versicolor, localizadas en la cara,

cuello, tronco y extremidades. Una tercera parte de quienes le padecen, llegan a desarrollar queratosis actínicas y lesiones malignas en zonas expuestas al sol, por ello hay que hacer biopsia de las lesiones sospechosas.

Tratamiento.

A menudo es un gran reto ya que no existe un tratamiento que sea eficaz y permanente en todos los enfermos, por lo existen muchas modalidades, combinaciones y preferencias y si tomamos en cuenta que hasta el 30% involucionan por si solas o con un placebo, el asunto se complica un poco más.

Se deben considerar diversos factores como la edad, duración, localización, extensión, necesidad de tratamiento, dolor, cicatrización y costo. Los métodos más empleados, son la crioterapia con nitrógeno líquido y la autoaplicación local de ácido salicílico.

Otros son la quimioterapia también local a base de ácido láctico, formalina, cantaridita, podofilina, retinoides, y 5-fluorouracilo. Igualmente se ha recurrido a la bleomicina intralesional.

La cirugía permite, la remoción, también se emplea, el curretage, la electrofulguración y el láser.

La inmunoterapia es a base de cimetidina e interferón.

En ocasiones ha sido de gran utilidad el “olvido benigno”, es decir, no hacer algo además de revisar la lesión de vez en cuando, la que solamente se ocluye con . . . ¡un curita!

Enfermedad genital.

La mayoría de la gente con infección genital por VPH, no sabe que está contaminada, ya que el virus vive en la piel o las membranas mucosas sin causar síntomas. Millones de personas adquieren las infecciones año con año, y dado a que son silenciosas, existe una gran transmisión. Son tan frecuentes, que es comúnmente aceptado que hasta el 50% de las personas con vida sexual activa, tendrán en algún momento de su existencia infección por VPH, y la padecerán el 80% las mujeres a los 50 años de edad. La transmisión se da por contacto piel-piel y aunque el condón puede prevenirles, el juego amoroso, el coito no penetrante, el contacto oro-genital y la autoinoculación juegan un papel muy importante. Más aún, la infección no se correlaciona con la presencia de lesiones evidentes y una vez que se ha producido, el periodo de incubación va de semanas a años, dependiendo del estado inmunológico del huésped. Más aún, actualmente se acepta que la mayoría de estas infecciones desaparecen espontáneamente por acción de las defensas corporales, se ha demostrado la regresión en más del 60% de los casos de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado durante el primer año de su identificación, así como la resolución espontánea, sin tratamiento, de hasta el 30% de las verrugas genitales un promedio de sólo tres meses, seguramente por la intervención de la inmunidad mediada por células.

A pesar de que se han asociado más de 20 tipos de VPH a las lesiones ano-genitales, se acepta que los tipos predominantes (70% de los casos) son el 16 y 18, ambos ricos en proteínas E 6 y E 7. En menor proporción participan algunos

más entre los que se incluyen el 31, 33 y 45 habiéndose también considerado ocasionalmente el 11, 30 y algunos otros.

Se han encontrado infecciones por VPH hasta en el 54% de las mujeres a los cuatro años de haber iniciado su vida sexual activa. El factor de riesgo más claramente identificado es el haber tenido múltiples parejas sexuales, pero también se ha considerado al tabaquismo como un factor importante aunque no está del todo documentado. Se presentan principalmente en mujeres entre los 15 y los 25 años de edad (42%), seguidas del grupo entre los 25 y 35 años (23%) y 13% entre los 35 y 45 años de edad.

La infección sigue a la inoculación de las capas epiteliales, penetrando a ellas seguramente a través de microdefectos, los recién nacidos se contaminan en el canal del parto.

Otro hecho importante, es la “habilidad” que el VPH ha desarrollado para evadir la detección inmunológica y su ataque, lo que obviamente es un factor clave para explicar porque progresa hacia la malignidad. Entre estos métodos de *evasión* se encuentra el que induce un proceso inflamatorio muy moderado, haciendo menos la acción de citoquinas claves, colocando al sistema inmune en un ambiente propicio para el virus, seguramente por la acción de las proteínas E 6 y E7, que se expresan mucho en los tipos considerados como altamente oncogénicos, contribuyendo a evitar a las inmunidades innata y adquirida, lo que favorece la persistencia del virus y su progresión a la neoplasia, seguramente por interferencia con el ciclo celular de los genes supresores de tumor p53 y Rb. La acumulación de mutaciones ocasiona la inmortalización celular que, con la interacción de otras alteraciones genéticas inespecíficas, ocasiona la transformación neoplásica. Vale la pena resaltar nuevamente que aunque el VPH es un componente clave en el proceso oncogénico, se requieren otros acontecimientos a nivel celular para hacer que la célula inmortalizada e inestable genéticamente, adquiera un fenotipo invasor y es ahí en donde podrían intervenir negativamente, la dieta, el tabaco y otros factores aún no identificados.

Lo que es un hecho es que la tremenda afinidad por los epitelios tiene implicaciones importantes para el tratamiento y el desarrollo de vacunas.

Las lesiones que habitualmente se presentan van de las verrugas genitales benignas denominadas “*condilomas acuminados*” hasta el cáncer cervical invasor.

Condilomas.

Su incidencia es de 2.4 casos por 1000 por año afectando al 1.2% de los sujetos entre los 20 y los 24 años de edad. La mayoría son lesiones benignas atribuidas a infección por los tipos 6 y 11, se presentan como verrugas pequeñas, papulosas, sésiles, multifocales, que llegan a confluir llegando a ser grandes y exofíticas semejando una coliflor, de color carne, rosado o café rojizo. Pueden visualizarse en el pene, vulva, escroto, periné, región perianal, cuello uterino, vagina, ano, recto, uretra y boca. El diagnóstico diferencial en primera instancia debe hacerse con el llamado *condiloma lata* de la sífilis (técnica de campo oscuro o serología), seguido del molusco contagioso, y el carcinoma verrugoso. En el cérvix uterino, a veces se requiere su visualización mediante la aplicación de ácido acético al 5%. En la biopsia

lo que se observa es papilomatosis, acantosis e hiperqueratosis, encontrándose muchos queratinocitos vacuolados, grandes y gránulos de queratohialina. No vale la pena efectuar detección del ADN viral en todos los casos, y dado la inconsistencia de las posibles respuestas inmunológicas a la generación de anticuerpos contra las proteínas virales, la serología es inútil. Ya que el VPH no crece en la mayoría de los cultivos, hacerlo, tampoco es una alternativa diagnóstica o de confirmación.

En vista de que las lesiones involucionan espontáneamente hasta en dos terceras partes de estos casos, muchas veces se prefiere la observación, sin embargo con frecuencia es inexplicable que se presenten enfermos con lesiones altamente deformantes, con prurito e incluso hemorragia y dolor. Estos enfermos no recurrieron al tratamiento porque suponían que se curarían solos, sino por temor y quizá vergüenza, por lo que el médico encargado debe tratarles con consideración, explicando claramente de lo que se trata y siendo amable en el manejo. Se recurre a la podofilina, imiquimod, resinas, ácido cloroacético, nitrógeno líquido, a la extirpación quirúrgica, la administración intralesión de interferón y a la vaporización con láser CO₂. El que existan tantas opciones hace evidente que no hay una totalmente efectiva, por lo que en ocasiones habrá que recurrir a la combinación de varias, y todas deben emplearse con cuidado y lógica.

Con frecuencia se les diagnostica durante el embarazo, y al parecer durante el mismo se vuelven friables y quizá aumenten en tamaño y número. Algunos expertos recomiendan tratamiento en esta situación sólo si tienden a bloquear el canal del parto, otros sugieren manejo indiscriminado ante el temor a la hemorragia.

Papulosis bowenoide.

Es una manifestación rara de la infección por VPH-16, que se caracteriza por grupos de lesiones papulosas rojizas o hiperpigmentadas de 2 a 3 mm, bien localizadas en los genitales externos. Aunque originada por tipos virales de riesgo neoplásico, se comporta como una lesión benigna, y no obstante que la biopsia muestra displasia celular semejando carcinoma celular in situ, y a pesar de que la invasión sea rara, esta algunas veces se da, por lo que el seguimiento de por vida es indispensable y obligadamente se deben buscar lesiones semejantes en las región ano-genital de la (s) pareja (s), muy particularmente neoplasias intraepiteliales anales o cervicales.

Al igual que para los condilomas, no existe un tratamiento óptimo, pero el más empleado es la administración tópica de 5-fluorouracilo (crema). También se ha empleado el imiquimod, la crioterapia, el láser y la cirugía, y se ha considerado conveniente en algunos casos, con el objeto de remover un reservorio potencial del VPH, efectuar la circuncisión.

Displasia cervical subclínica.

Las infecciones por VPH que producen verrugas y gran preocupación al paciente, no son ni con mucho lo más serio que pueden ocasionar. Actualmente se acepta que todos los cánceres del cérvix uterino se inician por las variedades oncogénicas del VPH 16 (53%), 18 (15%), 45 (9%), 31 (3%) y probablemente algunos más (33, 35, 39, 51, 52, 56, 59 y 66)

Desde luego, la expresión del problema no solo depende del tipo viral sino de las características del huésped y algunos otros elementos, que en conjunto forman un trío **virus-huésped-co factores** de difícil comprensión ya que la infección es muy común pero el cáncer no lo es, lo que evidencia la gran complejidad del proceso, aceptándose que la fórmula *infección=neoplasia no existe*, sin embargo si es válida aquella de *infección + cofactores = cáncer*. Esto se basa en el hecho de que si bien es cierto que el ADN viral se encuentra entre el 80 y el 90% de las neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) III, también se le encuentra entre el 10% y el 50% de las muestras normales.

La historia natural de la mayoría de las infecciones por VPH, se inicia con la inoculación a través de contacto cutáneo, seguida de un periodo variable de no expresión al que sigue la infección, que puede o no manifestarse por verrugas o NIC. La respuesta, se expresa por la inmunidad celular que pone en marcha sus mecanismos de defensa contra en VPH, lo que lleva a la resolución de la lesión y al desarrollo de una supresión inmune específica o a la destrucción del agente infeccioso. La mayoría de las mujeres positivas se vuelven negativas entre 7 y 12 meses considerándose, una infección meramente transitoria. Sólo una minoría no logra vencer el problema, el que al volverse persistente con la interacción virus-huésped-cofactores, promueve una lesión maligna.

Se debe considerar como de alto riesgo, a cualquier escenario clínico que curse con inmunosupresión, sea por VIH, stress, cáncer o trasplante. Por ejemplo las mujeres con riñón injertado tienen 16 veces más NIC, verrugas genitales y neoplasias del trayecto genital bajo y el ano que los grupos de control. La paridad (>3 bebés) parece ser otro cofactor además del tabaquismo, la infección con *Chlamidia* y más dudosamente el empleo de anticonceptivos y algunos nutrientes.

La displasia premaligna intraepitelial, generalmente es asintomática y se identifica por medio del examen de Papanicolau (1883-1962) que tiene buena especificidad (80-85%) aunque baja sensibilidad (50-60%), a pesar de lo cual ha sido un excelente recurso de empleo masivo para identificar estas lesiones.

Para mejorar los resultados de la prueba, en los últimos años se han venido desarrollando nuevos métodos como la citología basada en líquido, que tiene una sensibilidad de hasta el 80% para la detección de NIC, además ya se cuenta con un panel para la detección del ADN de los tipos de VPH considerados como de alto riesgo, con la ventaja que permite identificar a las mujeres con alto riesgo de padecerla en un futuro o que ya la tienen. Sin embargo ninguna prueba es eficaz en el 100% de los casos, ya que algunas mujeres presentaron cáncer cervical a pesar de examinarse rutinariamente. Sin embargo el “*papanicolao*” masivo, ha logrado abatir la mortalidad, desde que se introdujo, en un 74%. Esta llamada citología vaginal, o la “prueba para el cáncer de la mujer” como se le conoce popularmente, desde los años 40 sigue siendo el más exitoso de los programas para prevención de cáncer.

La colposcopia permite, en casos de papanicolao anormal, la evaluación del epitelio superficial y de los vasos subepiteliales lo que permite la biopsia y con ello la confirmación histológica de la citología anormal. También se localiza el origen de las células alteradas y diagnostica el tipo y grado de la lesión lo que permite el

tratamiento adecuado. El empleo de una solución de ácido acético (al 3% o 5 %) permite diferenciar entre el epitelio normal y el alterado que se ve blanquecino (blanco-acético) porque se trata de una zona de mayor celularidad y densidad nuclear, debido a que la proporción núcleo-citoplasma de las células epiteliales y el grosor del propio epitelio, afecta directamente la intensidad del reflejo a la luz blanca. La ulceración puede indicar ausencia de epitelio ocasionada por trauma, infección o neoplasia. La etiología del punteado y el patrón irregular, pueden deberse a la proliferación capilar por acción de VPH, o a la presión intraepitelial ocasionada por la expansión de los bloques del epitelio neoplásico. Posiblemente, los vasos anormales se deben a la invasión desordenada del cáncer, a las demandas catabólicas o a la presencia de estímulos para la angiogénesis.

La solución de Lugol (1786-1851) a base de yodo, tiñe al epitelio normal de color café rojizo por que contiene glucógeno, lo que le distingue de los tejidos neoplásicos que no lo contienen y que por ende no se tiñen. Esto ayuda a la evaluación colposcópica y permite la biopsia más orientada hacia las zonas sospechosas.

En resumen, la citología (Papanicolau), el estudio histológico (biopsia) y la evaluación colposcópica (visual y personal) deben ser correlacionadas para efectuar el diagnóstico final y determinar el manejo adecuado.

El tratamiento puede ser meramente expectante o activo. El primero, depende de la habilidad del huésped para resolver el problema con su aparato inmunológico ya que entre el 50% y el 60% de NIC 1, en mujeres inmunosuficientes, se soluciona espontáneamente.

El NIC 1, en mujeres con inmunodepresión y NIC II/III, por ser consideradas como lesiones precursoras de cáncer cervical, así como las lesiones micro o francamente invasoras requieren, de manejo activo que puede ser ablativo o escisional. El primero se puede efectuar con electrocoagulación, láser y criocirugía, el segundo incluye la biopsia, la remoción electro quirúrgica con asa, la escisión amplia con asa de la zona de transformación, la conización con láser o con bisturí y la histerectomía.

Por varios años se han tratado de desarrollar vacunas preventivas y terapéuticas contra este problema. Mucho se ha avanzado en ese sentido a partir del 2006. Se ha recomendado la administración universal de tres dosis, de una vacuna tetravalente que protege contra VPH tipos 6, 11 (condilomas) 16 y 18 (displasia y cáncer), a las niñas entre los 11 y los 12 años de edad, dejando a consideración del médico su aplicación en niñas de nueve años y mujeres jóvenes hasta los 26 años. Existen ya algunos protocolos de vacunación en varones.

Lesiones premalignas y malignas del ano, pene, vulva y vagina.

Además de las NIC y el carcinoma de cérvix, en los últimos años se ha atribuido al VPH alguna responsabilidad en los carcinomas escamosos ano-genitales.

En los del *ano*, se han encontrado evidencia de infección por VPH entre el 70% y el 100% de los casos; en los vaginales en el 60% y en los penianos desde el 30% hasta el 42%. Aunque en los de la vulva en general es menor, en algunos subtipos llega a ser de hasta el 100%. Obviamente, la llave para el éxito en su manejo es la identificación de los estados preinvasores. El prurito característico de

las lesiones ano-genitales es a menudo un dato de la existencia de una neoplasia intraepitelial. Las lesiones vaginales se aprecian blancas, bien delimitadas y a menudo multifocales. Las de la vulva, el ano y el pene suelen observarse irregulares, bien demarcadas, ligeramente elevadas, y pigmentadas pudiendo ser blancas, rojas o cafés. La biopsia es fundamental para el diagnóstico y las zonas a muestrear se resaltan con la solución de ácido acético. La enfermedad de Bowen, que es de alto riesgo, y las lesiones de la eritroplasia de Queyrat (1856-1933), no se pueden diferenciar histológicamente de la papulomatosis bowenoide, las cuales sólo se distinguen clínicamente, ya que mientras la papulomatosis es común en jóvenes, las primeras son habituales en varones de más de 50 años.

El condilomagiganteacuminado llamado de Buschke (1868-1943)—Löwenstein, es un tumor destructivo de los genitales y la región perianal, que se clasifica como un tumor de células escamosas de bajo grado, atribuido a la infección por VPH tipos 6 y 11. Son tumores grandes, exofíticos con muchos centímetros de diámetro que aunque con invasión y destrucción local, excepcionalmente dan metástasis por lo que es suficiente su manejo con resección local, sin embargo tienden a recurrir.

Lesiones de la boca y vías aéreas altas.

El papel del VPH, se ha estudiado de manera exhaustiva en las neoplasias de la boca y faringe, habiéndose aislado más de 100 subtipos en lesiones benignas y malignas. Además, el mismo tipo de VPH se ha logrado identificar en las metástasis cervicales de tumores primarios oro—faringeos, siendo más común encontrar el 16 y 18. Se acepta que esta carcinogénesis se origina porque los genes oncosupresores actúan cíclicamente con factores de crecimiento, virus, carcinógenos químicos y oncogenes, para iniciar el complicado proceso que termina trágicamente en cáncer.

La *leucoplaquia verrugosa proliferante* (LVP), se caracteriza por las placas blanquecinas irregulares y multifocales, en las que histológicamente se observa la presencia de una superficie epitelial corrugada e hiperqueratosis típica, con abundante para queratina pudiendo llegar a presentar displasia severa. Clínicamente cursa con proliferación multifocal, recurrencia y persistencia, tendiendo a progresar hacia carcinoma de células escamosas. Se ha documentado la presencia frecuente de los tipos 16 y 18 del VPH y ocasionalmente el 6 y 11.

La papilomatosis respiratoria recurrente, se asocia mucho a los tipos 6 y 11 del VPH y se describe como juvenil, si se descubre antes de los 10 años de edad, o de adultos si esto sucede después de los 18. La juvenil es más severa y frecuente que la variedad en adultos. Se considera, que la mayoría de los casos empiezan a dar síntomas después de los tres años de edad, y se caracteriza por ronquera acompañada en ocasiones de estridor y obstrucción de las vías aéreas. Los pacientes requieren, para evitar la obstrucción completa, resecciones frecuentes, procedimiento nada sencillo, que implica una gran coordinación entre el anestésista y el cirujano

El mecanismo de transmisión parece ser el contacto genito-oral, ya sea por contacto sexual o por contaminación al nacimiento. Por ello, durante un tiempo existió la recomendación de efectuar cesárea, bajo el supuesto de evitar el contagio por el contacto de la boca con el canal de parto contaminado, sin embargo hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio real, esta decisión se debe tomar de manera individual.

Cicatrices hipertróficas y queloides.

Las tres fases de la reparación tisular, inflamación, granulación y remodelación de la matriz, son indispensables para una adecuada cicatrización. En la última, la de remodelación, proliferan los fibroblastos y se deposita, en el sitio de la herida, matriz y colágena nueva, proceso que puede durar hasta dos años.

Las *cicatrices hipertróficas*, por definición, representan una fase de proliferación exagerada pero que permanece **dentro de los límites** de la herida original. Son induradas, elevadas, muy poco elásticas, con una hipervascularidad muy típica por lo que se ven eritematosas. Generalmente se presentan en las zonas con piel más gruesa y se desarrollan dentro de los primeros dos meses de una quemadura, en heridas cerradas bajo tensión, en aquella que se infectó, o en la cual haya existido hipoxia por mala perfusión. Normalmente tiene una fase de crecimiento rápido que puede durar hasta 6 meses, entrado después en una etapa de regresión, que dura de 12 a 18 meses. En ocasiones se localiza sólo en una zona de la longitud total de la incisión.

Los *queloides*, se pueden presentar desde la preadolescencia, y aunque afectan por igual a ambos sexos, las mujeres tienden a preocuparse más, por lo que solicitan más consultas. En contraste con las cicatrices hipertróficas, estos aparecen hasta un año después de la herida y **crecen más allá de los límites** de las mismas por lo que llegar a deformar a quien le padece. Tienden a presentarse más en individuos africanos y asiáticos, aunque en nuestro medio no son infrecuentes. Se localiza más en la piel ventral como la cara anterior del tronco, de las extremidades, cuello y muy particularmente la piel de los pabellones auriculares. Tienen una capa epidérmica gruesa, más vasos, y mayor densidad de células del mesenquima y mastocitos así como sustancia fundamental mucinosa. En comparación con las heridas normales, las fibrillas de colágena son más gruesas y unidireccionales, encontrándose una gran actividad de la prolil-hidroxilasa, con mayor síntesis de colágena tipo III. También abundan en ellas, histamina, factor de necrosis tumoral, interferón-, ínter leucina 6 y fibronectina. Las células dérmicas expresan el marcador de macrófagos CD68 y factor de transcripción oncogénico gli-1.

A menudo cursan con dolor quemante y prurito intenso, quizá debido a neuropatía por alteración en la función de fibras nerviosas pequeñas.

Desgraciadamente son difíciles de tratar y por ello existen una multitud de manejos, entre ellos la administración intralesional o tópica de esteroides, la aplicación de extracto de cebolla, la inyección de interferón, el “rasurado” de la lesión, la aplicación de silicón, el empleo de láser e incluso en casos muy serios, radioterapia. Recientemente se ha recomendado el uso de tacrolimus que inhibe gli-1y la inmunoterapia con imiquimod, que induce interferones útiles, probablemente por su capacidad de inhibir la angiogénesis y normalizar la síntesis de colágena de parte de los “*fibroblastos queloideos*”.

Queratoacantoma.

Aunque algunos autores le han considerado como una variante de carcinoma de células escamosas (CCE), se trata de un nódulo benigno e indoloro de crecimiento rápido (dos a tres semanas), que se localiza habitualmente en zonas de exposición

al sol o en las extremidades inferiores. Ocasionalmente se le ha asociado a la exposición al aceite o alquitrán.

Tiene como dato clínico muy específico, bordes bien demarcados con una superficie casi endo-exofítica, seguida de la aparición de un cráter central que está ocupado por un tapón de queratina. Lo curioso es que más del 50%, involucionan espontáneamente entre seis y nueve meses después de haber llegado a un tamaño relativamente grande, por ello algunos autores les consideran como un CCE que “aborta”. Lo que es un hecho es que suele pasar por tres etapas, una de desarrollo, otra de estabilización y la final de resolución

También se conocen casos de pacientes con lesiones múltiples que sanan con cierta rapidez, otros de naturaleza literalmente eruptiva, y algunos más con presentación familiar. Igualmente se sabe de casos en que las lesiones se localizan en zonas de la piel que han recibido algún traumatismo, aplicaciones de tratamientos de láser o radio terapia, que han sido donadoras de injertos o sobre cicatrices de heridas efectuadas para reseca otros tumores de la cubierta cutánea.

Con todo lo señalado, el queratoacantoma plantea al cirujano varios dilemas en cuanto a la conducta que debe adoptar. Como se señaló involuciona espontáneamente entre 4, 24 o más semanas, sin embargo la velocidad con que crecen, desconcierta al tratante más experimentado, no se diga al paciente y a su familia. El caso se complica cuando se describen, quizás erróneamente, casos de queratoacantoma que se comportan como CCE agresivos, lo que probablemente sólo haya sido una confusión histopatológica, que se ha repetido con aquellos que supuestamente han dado metástasis.

Histológicamente, se demuestra una verdadera inundación de la dermis, por columnas de queratinocitos relativamente pálidos a la tinción, con células atípicas escasas, que se concentran en las partes profundas y externas de la lesión. Conforme evoluciona hacia la curación se detecta infiltrado inflamatorio y cuando se resuelve se identifica tejido de cicatrización en la zona que ocupó. A veces ni aun un patólogo experimentado puede distinguir entre este tumor y un CCE bien diferenciado, en estos casos, lo que hace sospechar la naturaleza de la lesión es lo **rápido** de su desarrollo y proliferación celular.

El manejo quirúrgico es la extirpación total con bordes libres de 3 a 4 mm, tal y como se hace en otras lesiones malignas de la piel, lo que además de la curación, establece la mayoría de las veces el diagnóstico correcto. Sin embargo, se insiste es que a veces se está ante un dilema, particularmente cuando la cirugía puede ocasionar una lesión deformante en sitios visibles de la cara, lo que algunos pacientes no aceptan, sobre todo si saben de la posibilidad de que la lesión involucione espontáneamente. Por otro lado el riesgo de que se trate de un CCE obliga a tomar una decisión lo más adecuada posible. Las alternativas de manejo además de la cirugía, son radioterapia, inyección intralesional de 5-FU, metotrexate y empleo de retinoides, esto último por cierto debe ser el manejo inicial, mientras se decide cual será el definitivo de acuerdo a las condiciones de cada paciente, ya que a lo mejor, durante la espera, se hace evidente el inicio de la etapa de resolución.

Lipomas.

Los lipomas son neoplasias del mesenquima muy comunes, los localizados por debajo de la piel constituyen una causa frecuente de consulta quirúrgica ya sea por su crecimiento, alteraciones cosméticas o por compresión de estructuras circunvecinas. Son benignos y se componen básicamente por células grasas maduras (lipocitos). Llegan a ser de tamaño y a extenderse entre las fibras musculares o a lo largo de los planos de las fascias. El manejo tradicional dependiendo de su localización, tamaño y características clínicas, es la extirpación quirúrgica o la liposucción las cuales son efectivas pero pueden complicarse con cicatrices indeseables, y la formación de serosas o hematomas. Actualmente se estudian y tienden a popularizarse las inyecciones intralesionales de deoxicolato sódico, sal biliar que se emplea para hacer soluble a los fosfolípidos derivados de la lecitina. No hay que olvidar que la lipomatosis puede ser un componente de los síndromes de NEM.

Quistes dermoides.

Son anomalías congénitas que se origina porque el ectodermo no se separa en el tubo neural. Al pasar el tiempo crece y se hace evidente una masa muy semejante a los lipomas, con localización en las cejas, la raíz de la nariz o la base la boca. Las paredes del quiste estan recubiertas de epitelio escamoso estratificado, y en su interior se encuentran deshechos de los anexos cutáneos como son los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas. Algunas veces comunican al interior del cráneo. El manejo es quirúrgico.

Lesiones hiper Cromáticas melanocíticas.

*“Estoy cansada de todas las tonterías acerca de que la belleza sólo sea el grosor de la piel. ¡Yo creo que esa profundidad es más que suficiente!
¿O qué, queremos a caso un páncreas adorable?”*

J. Kerr (1923-2003)

Los melanocitos son a las células dendríticas claras de la epidermis que sintetizan melanina (Gr. **melas** = negro) que se almacena en los melanosomas dentro de los queratinocitos. Curiosamente, aunque se encuentran *intercalados* entre las células basales, se comunican entre si por medio de sus dendritas.

Las **hipermelanosis** son lesiones hiper Cromáticas en las que existe aumento de la melanina, pero la densidad poblacional de los melanocitos es normal (1500 mm²).

En el melasma, que es una hiper melanosis que cuando afecta a mujeres gestantes, se llama “máscara del embarazo” o cloasma (Gr. **chloazein** = ser verde), existe una disfunción del sistema pigmentario al que probablemente contribuya alguna alteración hormonal, predisposición genética, exposición a radiación UV y quizás algunos medicamentos como las drogas anticonvulsivas lo que favorece el acúmulo anormal de melanina que puede ser epidérmico, dérmico o mixto de acuerdo a su localización, aceptándose una cuarta variedad “inaparente” que no se distingue por medio de la lámpara que emplean los dermatólogos para la clasificación de esta máscara y que al filtrar por medio de un filtro de oxido de níquel a la radiación UV

proveniente de una fuente de vapores de mercurio, produce la llamada luz de Wood (1868-1955). También se presenta en varones no embarazados.

Las *efélides* o pecas se presentan con gran frecuencia en sujetos de piel blanca y la hipermelanosis obedece al acúmulo de melanina en los queratinocitos adyacentes a la unión dermo-epidérmica (basales), los melanocitos son normales en número y forma aunque algunas veces se han descrito como un poco más grandes que el promedio. Son maculas pequeñas, rojizas o café claro, que se originan por la exposición al sol y tienden a hacerse menos aparentes al cesar esta. Pueden ser algunas cuantas o cientos llegando a ser confluentes en la cara y los brazos.

En la *hipermelanocitosis*, proliferan los melanocitos y aumenta la cantidad de melanina. Cuando por alguna razón los melanocitos se empiezan a multiplicar desordenadamente forman **nidos** celulares en las profundidades de la epidermis, y en ocasiones, algunas de las células basales vecinas también se multiplican dando origen a la acantosis (Gr. *akantha* = espinosa). De ahí pueden extenderse a la dermis subyacente en donde pierden su conexión aparente con la epidermis y forman nidos en el corion, sobre todo en las proyecciones intercapilares. Si bien cesa su capacidad de sintetizar melanina, conservan la de almacenarla y por ello a veces quedan pigmentados, lo confuso es que estos apilamientos intradérmicos se conocen como "*tumor nevo-celular*" término que define a las neoplasias congénitas o adquiridas ocasionadas por los melanocitos. Obviamente muchas son "marcas de nacimiento", incluso familiares y quien de nosotros no tiene lunares sin tener una lesión maligna. Desde luego esto genera un problema considerable para el clínico ya que se deben diferenciar las lesiones pigmentadas benignas de aquellas que constituyen el melanoma cutáneo, diagnóstico por demás crucial ya que la extirpación oportuna de este último asegura altísimos niveles de curación. Sin embargo, la precisión diagnóstica no es perfecta, lo que lleva a que se remuevan lesiones benignas que no lo requieren o que se dejen evolucionar más de la cuenta algunas malignas incrementando con ello la morbilidad.

Las *lentiginos* (plural de lentigo) son una melanosis macular que clínicamente se parecen a las pecas, pero que histológicamente son lesiones resultantes de la *hiperplasia benigna* de los melanocitos, localizada a lo largo de la unión dermo-epidérmica, que no se oscurecen con la exposición a radiaciones UV (a diferencia de las pecas que sí lo hacen) y que pueden parecer nevos, lentigo maligno (LM) y lentigo maligno melanoma (LMM).

Se distinguen en términos generales dos subtipos, el solar (lentigo senil o actínico) y el simple. La variedad solar, clínicamente se parece más al LM y al LMM, y si tomamos en cuenta el que el LM, se considera por la mayoría de los autores como un melanoma in situ que cuando se vuelve invasivo se denomina LMM, se hace evidente lo grave de confundirlos, lo que por cierto puede suceder ya que ambas son lesiones pigmentadas oscuras, que se llegan a extender por varios centímetros, y se localizan en zonas expuestas al sol.

La proliferación lentiginosa de los melanocitos, ocasiona pequeños acumulamientos en la unión dermo-epidérmica, a lo que se llama *nevo de conjunción* que es frecuente entre los jóvenes.

A medida que pasan los años, los nidos emigran hacia la dermis y dan origen a los lunares comunes en adultos, con melanocitos “maduros” que como ya se señaló no son capaces de sintetizar melanina. La apariencia de estos nevos varía a la vista, pudiendo ser de unos cuantos milímetros hasta varios centímetros, café claros o negros, sin o con pelos y en los cuales al microscopio, se aprecian las células entre las papilas dérmicas, pero **no** en la epidermis la cual puede estar aplanada pero normal por lo que se le denomina *nevo intradérmico*.

Cuando existe acumulación de los melanocitos tanto en la epidermis como en la dermis, se le clasifica como *nevo compuesto*.

Nevos congénitos.

Entre el 1% y el 2% de los recién nacidos llegan a presentar proliferaciones nevo-melanocíticas congénitas. Las pequeñas son habitualmente unas placas menudas, redondas u ovales, ligeramente elevadas, café oscuras aunque pueden ser rojas o café claras en el posparto inmediato, con bordes bien definidos y no es raro que cursen con pelos gruesos y oscuros. En ocasiones al mes y hasta los dos años de edad, súbitamente se presentan lesiones melanocíticas idénticas clínica e histológicamente a las congénitas, por lo que se denominan nevos tardíos (*nevus tardive*). Se clasifican de acuerdo al tamaño, considerándose pequeño <1.5 cm, mediano entre 1.5 y 19.9 cm, y gigantes con 20 cm o más. A medida que el bebé crece, la lesión se torna más oscura, la piel es rugosa, papular, “empedrada”, verrugosa, en ocasiones hasta con superficie “cerebriforme”, y si no tenía pelos, estos van apareciendo. Ocasionalmente coexisten lesiones melanocíticas satélites o áreas hipopigmentadas. Los gigantes se localizan con más frecuencia en la espalda, y cuando se afectan sitios en los cuales la separación de la piel se presenta durante la embriogénesis (párpados, separación del glande y el prepucio, etc.), se les llama nevos divididos (besándose), mostrándose su extensión y forma completa cuando por ejemplo, se ocluye la comisura palpebral.

Los nevo-melanocitos forman en la dermis reticular, las características “filas indias”, también se localizan alrededor de los folículos pilosos, glándulas sebáceas y ecrinas, paredes vasculares y nervios, afectándose por su infiltración los músculos erectores del pelo. Siempre hay que tener en cuenta que cuando se está ante un caso como estos, pero no existe evidencia documental de su presencia al nacimiento, la morfología sólo se emplea para clasificar a la lesión como un “nevo con características de inicio congénito”. Desgraciadamente se asocian con alguna frecuencia a otras lesiones congénitas como escoliosis, espina bífida, elefantiasis, hipertrofia de los huesos craneales, pie equino y asimetría de extremidades. También, aunque afortunadamente en pocas ocasiones, se asocia a neuromelanosis la que se manifiesta por hidrocefalia, convulsiones, y muerte en la niñez por melanoma intracraneal.

En algunos de estos casos, se llegan a presentar características atípicas como displasia de los nevomelanocitos intraepidérmicos, una diseminación pagetoide de los melanocitos y nódulos dérmicos con mucha proliferación.

No se suelen considerar invariablemente como lesiones premalignas, pero hay que estar concientes que tienen más riesgo que otras lesiones pigmentadas, particularmente la variedad gigante (5% al 40%), de desarrollar melanoma maligno

en la edad adulta. Hay una tendencia marcada a aconsejar su remoción antes de la pubertad, pero de no hacerse el portador deberá estar sujeto a revisión rutinaria de por vida, y ante cualquier sospecha de malignidad no dudando en tomar la biopsia. Desde luego, la variedad gigante no sólo tiene potencial maligno, sino que su mera presencia hace muy amarga la vida de quien le padece y la de sus familiares, por lo que de solicitar su manejo, se suelen ofrecer varias alternativas como la extirpación e injerto, dermo abrasión, curretage, y empleo de rayo láser. Las técnicas de expansión tisular permiten resultados cosméticos muy aceptables.

Nevo de Spitz.

Se conoce también como melanoma juvenil, es una neoplasia melanocítica benigna que se presenta predominantemente en niños y adolescentes, como una lesión solitaria, en forma de cúpula, firme, rojiza o café. Rara vez, es múltiple, y excepcionalmente tiene lesiones satélites. Tiende a localizarse en la cara, cabeza y cuello o las extremidades inferiores, casi nunca tiene más de 1 cm de diámetro, llega a cambiar de color y en ocasiones sangra o cursa con prurito. Contiene melanocitos maduros e hiperplasia epitelial. Se manejan con extirpación asegurando que los bordes estén libres de melanocitos.

Nevos azules.

Son lesiones congénitas raras, que se caracterizan por la proliferación de melanocitos dendríticos pigmentados ubicados en la dermis reticular, pudiéndose apreciar también cambios en la arquitectura de la colágena. Se reconocen tres tipos. Los llamados *comunes* que se presentan como lesiones azul oscuras, en forma de cúpula, <de 1 cm y situadas cerca o en el dorso de las manos o pies. Otro se llama *celular*, que es un poco más grande que el anterior, con superficie lisa, e irregular, y con tendencia a localizarse en los glúteos o en la región sacro-coccígea. La tercera variedad es la llamada *combinada* y se superpone con un nevo melanocítico. El término “nevo azul maligno” se refiere a los melanomas originándose en asociación con un nevo celular, o apareciendo malignos de origen, pero con semejanza clínica al nevo celular. Se deben extirpar y rara vez recurren, aunque los malignos lo hacen hasta en el 36 % de los casos por lo que cualquiera que se haya reportado como común pero que reaparezca, debe ser recatalogado como maligno.

Nevos y embarazo.

Se ha sugerido que los nevos tienen una tendencia a volverse malignos durante el embarazo. La realidad es que ningún estudio ha demostrado la relación preñez-cambio maligno de nevos melanocitos, ni siquiera ha sido posible demostrar algunos cambios en relación a celularidad o al tamaño de estas lesiones, en el tan peculiar medio hormonal durante la gestación. Sin embargo es conveniente tener en mente que cada día las mujeres retrasan más sus embarazos por lo que hay más primigestas entre los 30 y 40, las que se someten a un escrutinio más intenso que las mujeres menos añosas, pudiendo surgir la duda. En conclusión, la posibilidad de la transformación maligna de un nevo, es idéntica a la que tendría la misma mujer no estando embarazada.

Nevos eruptivos.

La apariencia súbita de nevos es rara, y se ha asociado a problemas cutáneos o enfermedades sistémicas como el eritema multiforme, la necrolisis epidérmica tóxica, la epidermolisis bulosa y el síndrome de Stevens (1884-1945)-Johnson(1894-1934), apareciendo las lesiones semanas o meses después de re-epitelización. La inmunosupresión es otro factor que desencadena el problema, y lo hace por igual por ejemplo en niños y adultos con trasplante renal. También aparecen múltiples lentígenes en enfermos de SIDA.

Es posible que este fenómeno obedezca a los efectos de la hormona estimulante de los melanocitos (HEM). No se sabe con certeza cual es el riesgo que se vuelvan malignos por lo que ello es mera especulación.

Lentiginosis en síndromes hereditarios.

Existen varios de ellos, la mayoría sin que hasta la fecha hayan sido explicados de manera totalmente satisfactoria. Muchos cursan con lesiones del aparato digestivo y zonas pigmentadas en la mucosa oral, pudiendo tener un componente genético o ser esporádicos. No se mencionarán todos, sin embargo dentro de lo más interesantes se encuentra el llamado complejo de Carney (1934-¿?) con mixomas cutáneos y cardíacos, endócrinopatías, tumores glandulares y no glandulares así como lentígenes. También existe el de Bennayan-Riley-Ruvalcaba que cursa con macrocefalia, poliposis intestinal y lentiginosis genital. Otro más es el llamado de Laugier y Hunziker, benigno y con lesiones melanocíticas intraepiteliales en los labios, la mucosa oral y las uñas, lesiones muy semejantes a las del síndrome de Peutz-Jeghers, con el cual se debe hacer el diagnóstico diferencial, ya que este último se asocia a poliposis gastrointestinal con alto riesgo de malignidad. Es recomendable en casos con múltiples lentígenes, por lo menos considerar la posibilidad de que no se trata exclusivamente de un asunto cutáneo; la historia clínica familiar es indispensable.

Nevos displásicos.

Los melanocitos son células de origen ectodérmico, pero su “residencia habitual” es la epidermis. Con esa lógica, hace algún tiempo se propuso ante la evidencia de que la displasia epitelial precede a ciertas lesiones malignas, el que igualmente el precursor del melanoma cutáneo sería una lesión temprana con características semejantes. Hasta la fecha a pesar de más de tres décadas de estudios que han incluido técnicas moleculares sofisticadas, **no existe** consenso en el sentido de si en realidad un nevo displásico debe considerarse como una lesión premaligna. De hecho el concepto de displasia melanocítica aún está sujeta a definiciones confusas en todos los niveles del proceso diagnóstico, empezando por la apariencia clínica, seguida de la dermato-histopatología y la biología molecular, los cuales no permiten todavía, de existir, hacer una distinción exacta entre nevo displásico y melanoma temprano. Con todo ello, el criterio básico y más importante es la *apariencia* de las lesiones a la dermatoscopia, la que se basan en su **A**simetría, **B**ordes irregulares, **C**olor con variaciones así como si el **D**íámetro es >6 mm (ABCD). Si bien es cierto que con los recursos de almacenamiento de imágenes dermatoscópicas, no es posible diferenciar

absolutamente entre los nevos displásicos y las lesiones malignas tempranas que no tienen sus características típicas, tampoco lo permiten afirmar, en el sentido de se trate de entidades distintas; sin embargo, si ayuda a que los tumores melanocíticos con potencial maligno incierto, puedan ser manejados oportunamente.

También es conveniente recordar que algunos melanomas, aparecen *de novo*, sin que exista nevo alguno o lesión evidente. Estos pueden provenir de un solo melanocito, de algunas células névicas o incluso de células madre y se llegan a desarrollar en presencia o ausencia de otros nevos, lo que se explica porque existe una tendencia nevo-melanogénica u otros factores de riesgo. Por ello, sobre todo cuando se consulta a un enfermo con más de 100 lunares, el clínico no sólo debe preocuparse de los que ya conoce y sobre todo de los que cambian de características, sino de todos aquellos que aparezcan súbitamente en zonas de piel sanas, porque esa lesión podría ser la primera manifestación de un melanoma maligno.

Tatuajes.

Aunque los seres humanos hemos intentado cambiar nuestra apariencia desde lo albores de la historia, el tatuaje (*Ing. tatoo* y este a su vez del polinesio) se ha vuelto recientemente muy popular sobre todo en jóvenes. Se logra por la inyección repetida de pigmentos en la dermis. La práctica sin los cuidados de higiene y asepsia, incrementan hasta en un 30% el riesgo de transmisión de enfermedades como la sífilis, lepra, VPH, TB, y hepatitis C. Además se pueden infectar hasta varios días después de su aplicación, lo que se manifiesta como prurito y dolor y requiere manejo con antibióticos. En ocasiones, los pigmentos sobre todo el rojo, pueden actuar como alérgenos. El rojo y el amarillo, por el cadmio que contienen llegan a causar efectos foto-fóbicos con edema y eritema a la exposición solar. Cuando aparece un nódulo rosado o púrpura dentro del tatuaje, se debe sospechar pseudo linfoma por hipersensibilidad, patología que por cierto es indistinguible del linfoma cutáneo de células B. La mayoría de las reacciones responden a los esteroides, pero en ocasiones se tienen que resecar. A menudo los pacientes solicitan la remoción del tatuaje, debiéndose informar que la eliminación de todo el pigmento sin que quede cicatriz es prácticamente imposible. Se ha empleado láser para disolverlos, siendo más fácil hacerlo con el negro y el azul que con el anaranjado, amarillo o verde. Los procedimientos abrasivos dejan cicatriz.

Síndrome de Proteo.

“!Vean a Proteo naciendo del mar!

¡Escuchen a Tritón soplado su trompa entrelazada!”.

W. Wordsworth (1770-1850)

Es un padecimiento caracterizado por crecimiento posnatal exagerado, propensión a desarrollar tumores, y un número asombroso de anomalías dermatológicas. Se llama así en relación a Proteo, dios que se distingue en la mitología griega por su capacidad de cambiar de imagen. Es bastante raro, esporádico y progresivo, con lesiones que incluyen nevos epidérmicos, malformaciones vasculares, lipomas de aparición posnatal y un nevo plantar cerebriforme de tejido

conectivo, con una apariencia tan típica, que su presencia obliga a considerar este síndrome como el primer diagnóstico, aún en ausencia de otras manifestaciones. Es muy probable que haya muchos más que los pocos casos reportados, debido a que no se piensa en el problema y se efectúa un diagnóstico equivocado. La principal duda que manifiestan los pacientes y sus familiares, es el porque de la alteración tan dramática de su apariencia.

Queratosis actínica. (QA)

Es la patología premaligna más común de la piel y se presenta predominantemente en sujetos mayores de 60 años de piel blanca y residentes en zonas tropicales. Parecería ser que ha incrementado la frecuencia, pero en realidad lo que sucedido es que la gente vive más años.

Se localiza en zonas expuestas al sol, caracterizándose por ser una lesión con escamas blanquecinas que cubren una macula (mancha) o una pápula (elevación superficial sólida y circunscrita), café rojiza que se siente al paso de la mano sobre la superficie. Se trata sin duda de una lesión con alto riesgo de evolucionar hacia cáncer, existiendo clara correlación anatomopatológica en la que se aprecian los cambios de las lesiones típicas de la QA, con epidermis adelgazada, células basales desordenadas y sin organización con sus núcleos, que son de tamaño variable y grados diversos de tinción, lo que se considera como una auténtica displasia. Sin embargo a veces la atipia celular es muy modesta, por lo que se recomienda examinar la periferia para apreciar el contraste entre la zona afectada y la piel sana. Tarde que temprano evoluciona a carcinoma escamo celular in situ o invasivo. También se les ha considerado como marcadores de mayor riesgo para la aparición de melanoma maligno. “Afortunadamente” lo rugoso y *reseco* de la piel así como la afectación de la apariencia, hacen que los enfermos ancianos busquen una opinión médica lo que es una gran oportunidad para recomendar evitar el sol, empleo de protección UV y sobre todo el seguimiento periódico.

El manejo debe ser primero la profilaxis, seguida de su destrucción y complementada con la prevención en la zona rescatada.

La *profilaxis* ya se mencionó, y además de los bloqueadores UV, es posible que sean útiles los retinoides tópicos.

Se puede *destruir* con crioterapia. La quimioterapia tópica, ofrece varias alternativas como el 5-FU, el diclofenaco sódico y el imiquimod aunque todos ellos pueden ocasionar dermatitis de contacto. La terapia foto dinámica emplea como foto sensibilizante al ácido 5-aminolevulínico. Se aplica en la lesión precancerosa, y después del tiempo suficiente para que se acumule en las células enfermas, se expone la lesión a la luz, lo que genera radicales libres de oxígeno que son muy destructivos. El manejo llega a ser un poco molesto, y a cursar con eritema después del tratamiento.

El mantenimiento y la *prevención* con bloqueadores UV es indispensable.

Dermatosis paraneoplásicas. (DPN)

Las manifestaciones cutáneas de enfermedades malignas profundas, incluyen metástasis, genodermatosis asociadas a cáncer, dermatosis inducidas por carcinógenos ambientales y las DPN.

La etiopatogenia de las tres primeras se entiende sin mayor problema, pero la coexistencia de algún cáncer interno y una reacción cutánea inflamatoria que afecta a la piel, no es algo fácil de explicar. Podrían ser ocasionadas por la producción o destrucción de hormonas biológicamente activas o por factores de crecimiento. También habría que considerar que el tumor ocasiona una respuesta inmune, la que se asocia a una reacción cruzada a antígenos comunes tanto en el tumor como en la piel.

Estas DPN, se pueden detectar al mismo tiempo que el cáncer, y seguir en consecuencia una evolución paralela, situación por demás valiosa que permite valorar los resultados del manejo establecido. También es posible que su presencia sugiera con mucha anticipación, la existencia de una neoplasia en etapa asintomática, o bien aparecer como primera manifestación de un cáncer en aparente remisión.

Actualmente se reconocen unas 40 de estas DPN, sin embargo no todas se relacionan con la misma intensidad. Entre las que más se detecta esta asociación, se encuentran la acantosis nigricans (negruzca) que cursa mayoritariamente con adenocarcinoma intraabdominal, y la ictiosis adquirida, asociada a linfoma de Hodgkin, otras más son las palmas de “tripa” relacionado con neoplasias pulmonares y gástricas y el síndrome de Bazex (1911-1988) o acroqueratosis paraneoplásica con CCE en la oro faringe, laringe, esófago o pulmones. Como ya se señaló existen muchas más y es recomendable tener en mente esta posible asociación.

El clínico, aprovechar la magnífica oportunidad que la piel le da para hacerlo pensar en algo más que una “simple” lesión cutánea, por ello sin excepción a todos los enfermos invariablemente habrá que interrogarles exhaustivamente y explorarles con detenimiento.

Cáncer de la piel.

“La ancianidad, enfermedad de lamentos”

Clough AH (1819-61)

La población geriátrica padece muchas alteraciones de la piel, generadas no sólo por el envejecimiento fisiológico, sino porque a lo largo de los años se ve expuesta a múltiples factores ambientales, como las RUV, los irritantes químicos, los cambios de temperatura, la humedad, la resequedad, patógenos, en fin todo el medio ambiente que le rodea. El daño acumulable lesiona a la piel del anciano ya que simplemente se suma todo, incluyendo el *declinar cuantitativo*, lo que quizá sea una buena definición del envejecimiento de los humanos como organismos biológicos. Por ello no es raro encontrar que año con año se incrementan las consultas dermatológicas entre sujetos mayores de 60 años, y ellos se detectan un buen número de neoplasias de su cubierta, sometida a los avatares de su existencia.

El cáncer de la piel, es la neoplasia maligna más frecuente en caucásicos (20% a 30%) los cuales tienen hasta 70 veces más posibilidades de desarrollarles que los asiáticos y los mestizos americanos. No hay duda que el color de la piel tiene mucho que ver ello. La melanina tiene un efecto fotoprotector porque filtra la RUV, las que se han vuelto más dañinas, al adelgazarse la capa de ozono.

Básicamente se clasifican entre los que no dependen de los melanocitos y los que si lo hacen.

Neoplasias cutáneas no melanocíticas.

Carcinoma basocelular. (CBC)

El 70% de los cánceres de piel son CBC, el 50% de encuentra en pacientes entre los 50 y los 70 años, afectando por igual a ambos sexos. El 90% se localizan en la zona comprendida entre la fisura palpebral por arriba y la boca por debajo y en ella a su vez lo hacen más en la nariz, cerca del canto interno del ojo, o en la mejilla cerca del pliegue naso-labial. El resto lo hacen en otras partes de la cara, el cuello y el cráneo, particularmente la frente y en la zona temporal, y en orden decreciente el tronco, las extremidades y las mucosas escamo celulares. En ocasiones aparecen en zonas inusuales como el pezón, pene, ano, espacio poplíteo, tobillo y cuero cabelludo.

Sus células de origen como el nombre lo indica, son las células **basales** de la epidermis o células del mismo origen en los folículos pilosos o las glándulas sudoríparas. Inicialmente las células malignas se encuentran en las profundidades de la epidermis, y generalmente sólo se percibe mediante la palpación, una pápula firme o una placa elevada. En más o menos tiempo, la epidermis se rompe, y entonces la lesión se torna ulcerada (úlceras de roedor). De inicio la superficie es pálida, granulosa y bordes regulares, sin asperezas y muy bien definidos. En las profundidades de la úlcera se puede palpar en tumor, pero no es tan dura como en el CCE. Las lesiones suelen ser rojas o blancas, y algunas veces azul oscuro. Tienen como característica más o menos frecuente la presencia de telangiectasias.

Microscópicamente, se encuentran masas redondas o columnas de células basales dentro de un estroma de tejido conectivo. Inicialmente se puede identificar la conexión con las profundidades de la epidermis, pero a media que evoluciona, se pierde. Las células son poliédricas en su mayoría, pero en la periferia de la tumoración estas tienden a formar columnas semejando una palizada. En ocasiones se identifica una zona adenomatosa irregular con cambios degenerativos que forman pequeños espacios císticos, pero no hay nidos celulares. Se presenta en dos variedades, una superficial en la cual hay varios focos, y otra nodular profunda y única. Algunas veces contienen algunos melanocitos y por ello se llegan a confundir con melanoma.

Es de crecimiento lento, no es raro que el paciente refiera haberlo padecido por más de dos o tres años, a lo largo de los cuáles, se aplicó un sinnúmero de pomadas. En ocasiones, parece que está estacionario e incluso algunas zonas parecen estar involucionando. Durante mucho tiempo la lesión es intertegumentaria, aumentando su superficie pero no su profundidad. Sin embargo si no se trata o recurre después de radioterapia inadecuada, se profundiza llegando a afectar al periostio y los huesos de la cara, agregándose la infección, lo que lleva a necrosis ósea y desprendimiento del hueso, y con ello a deformidades muy aparatosas. A pesar de que como su nombre lo indica, literalmente *roe* los tejidos a su alrededor y en su profundidad, a grado tal que llegan a ser fatales como si por ejemplo uno en el cuero cabelludo invade al cerebro, ***casi nunca*** (0.0028% a 0.1%) da metástasis a los ganglios linfáticos regionales o a distancia. Se dice, que esto se debe a que las células tumorales dependen de su estroma, además de ser escasamente móviles por

la formación de gran cantidad de microfilamentos en la capa basal. El pronóstico que implica una metástasis linfática, aún no se conoce por lo que no existe una recomendación quirúrgica específica, ya que además de ser raras se considera que tienen un periodo de latencia muy prolongado.

Recientemente se ha descrito una variante del CBC que se ha denominado “infundíbulo quístico hereditario múltiple”, el que puede ser esporádico, pero cuando es hereditario, se comporta como un síndrome autosómico dominante con casi el 100% de penetrancia y expresabilidad variable, denominado de Gorlin (1923-2006), o carcinoma nevoide de células basales caracterizado por CBC múltiples, y entre otras anormalidades, quistes de la mandíbula, fosas (hoyos) palmares y plantares, costillas bífidas, quistes mesentéricos y escoliosis.

Un factor determinante para modificar el comportamiento relativamente lento, es el que una lesión no se extirpe totalmente o haya recurrencia, situación en la que incluso cambia el patrón original convirtiéndose en uno de los subtipos agresivos.

Al igual que otros cánceres de la piel, la prevención es fundamental, recomendándose el empleo continuo de bloqueadores solares sobre las áreas expuestas, sombreros, pantalones largos tanto en hombres como en mujeres, etc.

El manejo quirúrgico, obligadamente debe estar orientado a remover toda la lesión en su periferia y profundidad, incluyendo grasa subcutánea, y en casos de compromiso óseo como en el cráneo, resección del espesor total de la bóveda comprometida. La evaluación de los bordes debe hacerse mediante estudio transoperatorio con congelación de la muestra, y estos deben ser de no menos de 3 mm.

Si la lesión obliga a una resección amplia, y se plantea una reconstrucción compleja, de ser necesario es conveniente esperar a tener resultados definitivos, para planear cualquier proceso de reparación, lo que en la mayoría de las veces incluye rotación de colgajos o injertos, para obtener no solamente la preservación de la función, sino un resultado cosmético aceptable.

Ya se mencionó con anterioridad a la técnica llamada cirugía micrográfica de Mohs (CMM), la que combina altas tasas de curación con buena conservación de tejidos por lo que le hace altamente recomendable para tumores de alto riesgo en la cabeza y el cuello, así como los que se localizan a media cara en donde son muy frecuentes, o los que son >2 cm, histológicamente agresivos, profundos, con invasión perineural y desde luego los recurrentes.

Otras alternativas no quirúrgicas, precedidas de biopsia por saca bocado, han sido la inmunoterapia con crema de imiquimod al 5%, terapia foto dinámica con metil aminolevulinato, inyección con interferón alfa 2b, la aplicación cutánea del inhibidor de proliferación celular llamado dobesilato cálcico en suspensión, y el 5-fluorouracilo tópico. También se ha empleado electro disecación, radioterapia, crioterapia y curretage.

Carcinoma de células escamosas. (CCE)

Es el más común en negros y asiáticos, y es el segundo en caucásicos.

Llama la atención sin duda el hecho de que en blancos se presente en áreas expuestas al sol, los que por cierto son los que **menos** metástasis dan, y en negros

en las zonas protegidas incluyendo las piernas y la región perianal, los que precisamente son los que dan **más** metástasis, hecho que parece poner en duda el efecto de la radiación UV.

Le precede la queratosis actínica, que es una lesión premaligna, aunque estas son más frecuentes que los propios CCE. En ocasiones se ve con apariencia verrugosa, y se sabe de estados intermedios entre el papiloma escamoso y este carcinoma.

Se origina a partir de los queratinocitos de las capas superficiales, los cuales al ser dañados por las radiaciones UV alteran su ADN, por lo que aparece la queratosis actínica, el lentigo solar y la dermato-heliosis (envejecimiento por la luz). El riesgo es mayor en los portadores de aquellos síndromes genéticos, como la xerodermia pigmentosa en los cuales están dañados los mecanismos para reparación del ADN. No son tan raros en lesiones crónicas ulceradas de la piel y en las cicatrices de áreas quemadas, o en pacientes inmunosuprimidos.

A diferencia de los CBC, estos se pueden localizar con más frecuencia en sitios cubiertos como es el pene o el escroto y durante años se consideró como una enfermedad endémica entre los limpiadores de chimeneas (alquitrán de hulla), radiólogos (Rayos X) y mascadores de tabaco o fumadores de pipa. De suyo da metástasis en el 5% de los casos (10% de pacientes postrasplante).

Inicia como una verruga, particularmente en el dorso de la mano de los ancianos, la que es móvil y sin ulcerarse por bastante tiempo, a veces pasan 10 o más meses antes de que el enfermo solicite alguna opinión lo que casi siempre sucede al presentarse necrosis de las capas superficiales y aparecer la úlcera. En este estadio tiene la apariencia típica de un cráter pequeño con bordes elevados, duros e induración de su base. Al crecer destruyen las áreas circunvecinas.

Microscópicamente se identifican “dedos” de células con citoplasma eosinofílico, y núcleo relativamente grande y pálido, que si no atraviesan a la membrana basal lo hace un “carcinoma in situ”, pero que cuando las mismas llegan a la dermis le hacen invasor. Dado que continúa la secreción de queratina, esta se deposita formando las “perlas” características. Existen varios tipos de tumores, algunos pobremente diferenciados con gran celularidad, muchas mitosis y células anaplasicas, otros con células en huso que semejan sarcomas.

Al igual que con el CBC, la remoción de la lesión con la TMM, es la de elección asegurando un margen libre de por lo menos 5 mm, debiéndose certificar la ausencia de lesión en estos bordes, además de tener en cuenta que aunque no muy frecuentemente, en un 5% de los casos si llegan a existir metástasis linfáticas regionales, particularmente los localizados en la cara.

Las opciones de tratamiento son básicamente las mismas que las descritas para el CBC, pero dado que tienen mucho más potencial metastático, la CMM es preferible a los procedimientos de destrucción.

En conclusión, no hay que olvidar que el CBC y e CCE, aunque de crecimiento lento, al paso del tiempo pueden ser de comportamiento catastrófico, y que la resección que es con mucho el mejor manejo, sobre todo de las modalidades de alto riesgo. Algunas ocasiones son necesarias grandes resecciones, como la parotidectomía con o sin disección radical de cuello. La radioterapia de apoyo

suele ser efectiva en las recurrencias, la invasión perineural y cuando los bordes quirúrgicos se consideren insuficientes. No hay que olvidar el invaluable recurso que es la TMM, además de la participación importantísima del patólogo y del cirujano reconstructor.

Carcinoma de células de Merkel. (CCM)

El CCM es bastante raro (0.23 por 100,000 blancos y casi excepcional en negros), además es más frecuente en sujetos mayores de 68 años (sólo el 5% antes de los 50), presentándose preferentemente en zonas expuestas a las RUV, también se ha asociado a la exposición al arsénico, inmunosupresión y a las enfermedades de Cowden y Hodgkin así como a la displasia ectodérmica congénita.

Se presenta, como un nódulo rojo o violáceo de superficie brillante, a menudo con telangiectasias, que se confunde con frecuencia con CBC, melanoma amelanótico, CCE y el linfoma de la piel. Las lesiones tienen menos de 20 mm de diámetro. Se diseminan a través del sistema linfático y ocasionan múltiples lesiones satélites. Hasta un tercio de los casos, al momento de la evaluación inicial, ya cursan con nódulos regionales y hasta el 50% de ellos darán por vía hematogéna metástasis a distancia en el hígado, pulmón, cerebro, testículo y colon.

Se sabe que algunas lesiones primarias involucran, incluso en ocasiones hay metástasis, pero sin evidencia del sitio primario lo que curiosamente parece darle buen pronóstico. Habitualmente se le encuentra en la dermis, de donde se extiende a la epidermis y/o al tejido subcutáneo. Se aprecia invasión vascular.

El principal objetivo del tratamiento, es el control del primario y de la enfermedad regional, claro que obviamente de ser posible, se debe preservar la apariencia y la función. Mediante cirugía y tratamiento se han reportado sobre vidas del 64% a cinco años. Dado que existe desplazamiento a través de los linfáticos cutáneos se recomiendan márgenes de 2.5 a 3 **cm**, seguidos de radiaciones al cicatrizar la herida ya que de no hacerse, las recurrencias son elevadas aún a pesar de emplear la CMM. Los ganglios regionales también deben ser sometidos a radiación, y habrá que valorar la biopsia del ganglio centinela; no se recomienda de manera rutinaria la disección radical de cuello, sin embargo algunos cirujanos lo hacen en lesiones mayores de 2 cm, con muchas mitosis (más de 10 por campo de alta intensidad), evidencia de compromiso linfático y un patrón histológico en el que predominen células pequeñas.

Los casos asociados a metástasis a distancia (estadio III) son gravísimo, la sobrevida promedio no excede los 9 meses, y tendrá que ponerse de acuerdo el equipo formado por el cirujano, radiólogo y el quimioterapeuta, para establecer el esquema individual, que de inicio debe ser muy agresivo, aunque en general los resultados son malos.

Linfoma cutáneo de células T. (LCCT)

Como su nombre lo indica se trata de una lesión neoplásica ocasionada por linfocitos cutáneos malignos T, y agrupa a la micosis fungoide y al síndrome de Sézary (1880-1956) que ahora se consideran meramente como variedades de la misma neoplasia.

Es raro y se desconoce su etiología, sin embargo se han considerado como responsables de este problema a agentes infecciosos y factores ambientales, lo que podría explicar porque a veces afecta a por ejemplo a ambos cónyuges. Se han descrito casos esporádicos en pacientes trasplantados.

Debido a que los linfocitos T, que en la etapa inicial infiltran a la dermis, en realidad son células T normales *reactivas*, a veces es muy difícil poder hacer la diferenciación con lesiones inflamatorias benignas. Estos linfocitos se agrupan alrededor de las células presentadoras de antígenos en la epidermis (Langerhans), y ocasionan los llamados microabscesos de Pautrier (1876-1959), patognomónicos de la enfermedad, pero de aparición tardía. De inicio la proliferación del LCCT se da en placas epidérmicas sugiriendo que ese “epidermotropismo” se debe a que las propias células de Langerhans emiten señales que estimulan el acúmulo de los linfocitos T malignos, muy probablemente por la presentación de un antígeno aún no identificado y presente en todas las células de este linfoma, cuyo abatimiento por el tratamiento con luz ultravioleta es benéfico. Al evolucionar negativamente, estos linfocitos T se convierten en células linfoides atípicas con cambios nucleares e infiltración dérmica.

A la etapa inicial de compromiso epidérmico y lesiones eccematosas, sigue la diseminación hacia los ganglios y las vísceras. En este momento, las lesiones se vuelven aparatosas, con nódulos grandes de más de 12 cm y placas irregulares rojizas en ocasiones confluentes que no tienen predilección por algún área de la piel, llegando a ser una verdadera eritrodermia. Ha llamado la atención que en estas zonas tan diseminadas, se respeten aquellas que previamente han sido afectadas por herpes zoster.

El diagnóstico se efectúa por medio de biopsia en sacabocado y el tratamiento es difícil. La quimioterapia no ha dado resultados satisfactorios. Actualmente se explora el empleo de técnicas “modificadores de la respuesta biológica” con la finalidad de restaurar el sistema inmune de estos enfermos. El primero de ellos fue la fotoféresis, que actualmente se emplea en todo el mundo, consistiendo en el “maridaje” extra corpóreo de sorraseen más luz ultravioleta A (PUVA) habiéndose combinado exitosamente con interferones y retinoides, logrando remisiones hasta en el 70% de los casos. Aún en vías de experimentación se encuentra la denileucina (*difitox*) que literalmente envenena a la célula T con toxina diftérica.

Desgraciadamente los enfermos en etapas avanzadas tienen muy mal pronóstico y como en tantas otras enfermedades, la cura sólo se tendrá en cuanto se logre descifrar su etiología y patogénesis.

Melanoma maligno. (MM)

Es un tumor derivado de los melanocitos y se puede presentar *de novo* en sitios de la piel en donde aparentemente no existe ningún problema, o en un melanoma benigno presente desde el nacimiento o de aparición a cualquier edad y presente por muchos años, antes de transformarse en neoplasia (60 al 80%). Aunque con mucha menor frecuencia, se llegan a encontrar tumores primarios de origen melanocítico en el ojo, las mucosas oro faríngea y esofágica, la vulva y la región ano rectal. Sin

duda es la más agresiva de las neoplasias de la piel, y su frecuencia aumenta a razón de más del 4% por año.

La edad promedio en que se hace el diagnóstico, es de 57 años y quienes mueren por el lo hacen alrededor de los 67 años de edad. Sólo el 2% se presenta en pacientes menores de 20 años y en este grupo de edad es más común en aquellos con nevo gigante congénito, queratosis pigmentosa, síndrome de nevo displásico o con inmunosupresión.

Es mucho más común en blancos, y la región de Queensland (Australia) es el sitio en el mundo donde existen más casos, a grado tal que uno de cada 16 varones (en el tronco) y una de cada 24 mujeres (en las piernas) de la población blanca, llegan a presentar en algún momento de su vida MM cuya frecuencia en otras áreas geográficas es uno de 55 varones y una de 82 mujeres.

A diferencia de otros tumores malignos, este habitualmente se ve, por lo que suele detectarse sin la necesidad de procedimientos invasivos y dado que la sobre vida depende del espesor del tumor, lo ideal es identificarlo cuando es delgado.

Un 30% aparece en la cara, cuello o extremidades inferiores, y no es inusual que se le localice en la planta del pie en donde es curiosamente muy común entre gentes de color. También se detecta debajo de las uñas, particularmente del pulgar y el primer orjejo.

Se han identificado varios factores de riesgo tales, como la sensibilidad al sol, el ser blanco, tener ojos claros, tendencia a desarrollar pecas, antecedente familiar, tener muchos lunares típicos o congénitos, e inmunosupresión. Quizá aumente el riesgo, recurrir al bronceado con lámparas solares.

Desde luego hay que diferenciarle de las lesiones benignas y para ello, la **asimetría**, los **bordes**, el **color** y el **diámetro** (ABCD), deben servir de guía para hacer el diagnóstico. La elevación o la evolución se pueden sumar al ABCD.

Las lesiones benignas generalmente son redondas, simétricas, de bordes regulares, color uniforme y habitualmente menores de 6 mm de diámetro. El MM es todo lo contrario: asimétrico, con bordes irregulares, de color heterogéneo (café claro, oscuro o negro, a veces con áreas rojas, blancas o azules) y a menudo con diámetro de más de 6 mm.

Desde el punto de vista de clínico-patológico, y de comportamiento histológico, puede ser catalogado como de diseminación superficial, nodular, localizada en palmas y plantas (acral) y lentigo maligno.

El superficial es el más común (70 %) y se aprecia como una isla pequeña, café clara o grisácea, discretamente elevada o francamente plana. Esta variedad se puede distinguir en el ojo y el pronóstico es relativamente bueno.

El 15% de las lesiones son de la variedad nodular, invaden la dermis rápidamente y suelen ser muy agresivos.

En los negros y gentes de color, característicamente hay propensión a localizarse en las palmas y sobre todo en las plantas de los pies, lo que es raro en los blancos. El pronóstico es malísimo, aunque afortunadamente sólo constituyen el 10% de todos los casos.

El lentigo maligno, se presenta en la piel ya lastimada por las RUV y es una lesión atrófica, localizada obviamente en la cara, manos, cuello, etc., de los viejos

y no es muy frecuente (5%). Esta lesión se convierte en *melanoma lentigo maligno*, cuando los melanocitos anormales pasan a través de la membrana basal hacia la dermis. El pronóstico es bueno en general quizá, por que al estar en zonas que se ven, el paciente se preocupa y por ello se manejan más prematuramente.

Además de la observación directa, se ha empleado la dermatoscopia para mejorar el diagnóstico, sin embargo la mayoría de los autores no la recomiendan, toda vez que ante cualquier duda deberá efectuarse de preferencia biopsia escisional, reservando la incisional para casos muy especiales sobre todo por su localización y tamaño, sin olvidar que en ocasiones a pesar de que esta sea negativa, por su apariencia y comportamiento, se puede tratar de una lesión maligna, por lo que hay que recordar que no es tan serio quitar una lesión benigna, pero definitivamente, si es catastrófico no tratar adecuadamente un MM.

La biopsia debe ser de espesor total, abarcando el tejido celular subcutáneo y con bordes libres de 1 a 2 mm, orientándose como si ya se efectuara tratamiento definitivo. Tradicionalmente se ha enseñado que la manipulación, inyección o masaje de las lesiones primarias, puede aumentar la frecuencia de micrometástasis e incrementar el riesgo de recurrencia, lo que algunos autores consideran como objetable, sin embargo sería muy complicado exonerar a un cirujano que tuviera poco cuidado en el manejo de la lesión, y que por ello aparecieran en su paciente lesiones secundarias, a pesar de que esto fuera a suceder con o sin su intervención. Seguirá siendo una recomendación general, evitar hasta donde sean posibles las biopsias parciales y superficiales, aunque cada caso exige decisiones particulares.

En la pieza la invasión del tumor, tomando como referencia la capa cornea de la epidermis, se clasifica desde superficial y en consecuencia con pronóstico favorable desde los de 0.75 mm de espesor, hasta profundos y graves con más de 4 mm de grosor. Este índice fue descrito por Breslow, y también, basada en la profundidad, se emplea la clasificación de Clark. Estas clasificaciones ayudan a tener un lenguaje común, poder establecer un pronóstico, y analizar estadísticamente el resultado de las diferentes opciones de tratamiento.

Una cosa característica, es que tienden a dar lesiones satélites, que se presentan como siembras alrededor del primario, o extendiéndose próximamente hacia los ganglios linfáticos regionales, sin embargo no es un comportamiento obligado ya que a veces hay metástasis hematógenas sin compromiso loco regional. Habitualmente estas siembras son el pulmón e hígado, pero se les encuentra también en la mucosa intestinal, miocardio y huesos.

Si algo caracteriza a los melanomas malignos, es que realmente no se puede predecir su comportamiento y difieren entre si por su velocidad de crecimiento, vía de diseminación, y la rapidez con la que aparecen las metástasis. Incluso en algún enfermo puede estar localizado por algún tiempo, con crecimiento periférico lento, extenderse primero hacia los ganglios regionales y después al torrente sanguíneo, mientras que en otro existen ya metástasis múltiples, cuando la lesión primaria es aún muy pequeña. Es más a veces el mismo caso varia en su comportamiento, por ejemplo puede crecer de inicio rápidamente y después del manejo, el paciente estar aparentemente curado, para morir 10 años o más después, por la presentación explosiva de múltiples metástasis.

El manejo inicial y local, es la resección completa de la lesión, lo cual es curativo en tumores localizados. Los márgenes quirúrgicos deben ser de unos 0.5 cm en lesiones *in situ*. Si la profundidad (índice de Breslow) es de 1mm o menos, se recomiendan de 1cm, y si es mayor de 1mm deberán ser de 2 cm.

Los ganglios linfáticos de todos los enfermos con lesiones de más de un mm de profundidad, deberán ser evaluados ya que esto determina el pronóstico y la necesidad de disección de los mismos y/o terapia adyuvante.

A partir de 1923 se empezó a manejar la idea del “*nódulo linfático centinela*”, el que actualmente se define como cualquiera al que llega directamente el drenaje linfático del sitio en donde se localiza un tumor maligno primario. La biopsia del nódulo centinela, indudablemente es un buen recurso para evaluar la zona de drenaje linfático, y es práctica corriente efectuarla en todos los casos de MM con espesores entre 1 mm y 4 mm. Si este se encuentra libre, no es necesario otro tratamiento, pero de resultar positivo o durante la exploración se encuentra compromiso ganglionar, el enfermo debe ser sometido a disección linfática regional terapéutica. Hasta el momento no hay marcadores tumorales confiables, pero se está trabajando en ello.

No existe quimioterapia efectiva para tratar melanoma maligno. Se ha empleado al interferón alfa-2b como un recurso terapéutico biológico, los resultados son inciertos. También existen algunos esquemas de quimioterapia, vacunas y el empleo de hipertermia.

El pronóstico está en relación directa a la oportunidad del diagnóstico. En enfermedad localizada, superficial y no ulcerada, la supervivencia a 5 años es entre el 89% y el 96%. En casos de diseminación regional sólo el 60% lo logran, y con enfermedad a distancia únicamente el 14%.

La ulceración es de mal pronóstico, así como la localización en cabeza, cuello y tronco. Los varones sobreviven menos. Así mismo, quien ha tenido una lesión de estas tiene 10% más de posibilidades de tener otro, que la población general.

No está por demás recomendar a toda la población, evitar hasta donde sea posible, asolearse, particularmente a los que viven en los trópicos y laboran a la intemperie. El empleo de bloqueadores solares también es útil.

Cáncer cutáneo primario postrasplante.

Este problema es frecuente, e incluso a medida que se incrementa la longevidad de los sujetos trasplantados, se empieza a considerar como un problema de salud pública, ya que es la patología neoplásica más frecuente entre estos enfermos.

Se encuentran en riesgo alto de padecerlo los recipientes de corazón, seguidos de los renales y en menor proporción, los de hígado.

Todos los enfermos que estén en espera de un trasplante, deben ser sometidos a una historia clínica adecuada, haciendo énfasis en problemas dermatológicos, individuales o familiares, actividades profesionales o recreativas en las que se involucre la exposición al sol, y antecedentes de parientes con problemas cutáneos. Es tan importante esta asociación, que algunos grupos recomiendan una espera de 3 a 5 años, antes de efectuar un trasplante, en pacientes que han padecido un cáncer cutáneo en los 5 años anteriores y del que aparentemente están curados, ya que la recidiva inmediata, al inicio de la inmunosupresión, llega a ser considerable.

Los grupos dedicados a la toma de órganos, salvo en condiciones excepcionales de carencia extrema de órganos o que sea la única oportunidad para un sujeto que lucha por su vida, rara vez aceptan como donador a un sujeto con antecedente de MM “curado”.

Parece ser que la inmunosupresión favorece la proliferación de un sinnúmero de clones malignos, que en condiciones normales se mantienen a raya por el sistema inmune de las personas normales.

El CCE es el más frecuente, seguido del CBC, melanoma, sarcoma de Kaposi y el CCM. Todos son más agresivos que los mismos en pacientes inmunocompetentes, ya que tienen más propensión a dar metástasis, son con gran frecuencia multifocales y afectan áreas corporales como las piernas o los brazos, es decir tienen una distribución “regional”.

A los receptores de órganos se les debe explicar este riesgo y “educarles” para que no se asolen, usen bloqueadores, se cubran con prendas adecuadas, se sometan a revisiones periódicas de su piel, y nunca se bronceen natural o artificialmente.

El manejo en estos enfermos, no debe retardarse y se deben cumplir todos los criterios ya mencionados. En cuanto a la eliminación o reducción del esquema de inmunosupresión, no existe evidencia sólida de que en todos los casos deba hacerse y con ello incrementar el riesgo de rechazo, sin embargo algunas cosas son obvias, como por ejemplo que hacer ante una lesión poco agresiva, o ante una con gran carga tumoral, que limita la calidad de vida de manera importante y puede matar al receptor mucho antes de la sobrevida esperada, sobre todo por haberse demostrado que la suspensión de los esquemas, mitiga el número de nuevas lesiones malignas y las torna menos agresivas. Con esto en mente, habrá que tomar decisiones individuales, basados en la experiencia y claro las características de cada paciente, aunque en términos generales se acepta que se deben reducir las dosis en sujetos con más de 25 nuevas lesiones por año, reservando la suspensión total cuando por ejemplo un CCE o un melanoma, han dado metástasis poniendo en peligro inminente a la vida del enfermo de no tratarse agresivamente, claro con los riesgos inherentes.

En aquellos pacientes trasplantados que empiezan a mostrar datos de carcinogénesis cutánea progresiva, se debe administrar quimioprolifaxis con retinoides sistémicos, basados en la idea que estos promueven la maduración de los queratinocitos e inducen la apoptosis de las células dañadas, sin embargo siempre existirá el riesgo de recaídas al suspenderles por toxicidad, la que se manifiesta por resequedad de la piel, pérdida de pelo, irritación y resequedad muco cutánea, así como descamación palmar y plantar. También se altera la función hepática, se asocia a hiperlipidemia, enfermedad isquémica del corazón, daños estructurales de la córnea, pancreatitis, mialgias, artralgias e hiperostosis óseas entre otras. Todo ello, desde luego limita su empleo de manera rutinaria antes de la aparición del problema cutáneo y como esquema tradicional después del trasplante.

En general, es muy recomendable que los enfermos trasplantados sean atendidos por miembros del mismo equipo de manera permanente, ello permite identificar y desde luego dar su justa importancia, a cualquier cambio en la vida y

aparición del sujeto, incluyendo la aparición de lesiones cutáneas aparentemente silenciosas e inoñas, que pueden terminar con la vida del enfermo.

Carcinoma cutáneo metastático.

Existen varios mecanismos por los que la piel se “contamina” con células cancerosas, y se origina por ello un tumor secundario.

Lo más frecuente es la invasión directa a partir de un tumor subyacente y el crecimiento en una cicatriz quirúrgica, en menor proporción se da por diseminación linfática y desde luego hematológica. Las lesiones pueden ser nodulares, inflamatorias, fibroticas o de tipo esclerodermoide. Típicamente no son muy alarmantes, suelen ser redondas y de pocos milímetros o hasta varios centímetros. A veces tienen color carne, pero a menudo son eritematosas o violáceas, y en ocasiones de estar muy vascularizadas, semejan hemangiomas. Suelen ser únicas o múltiples, localizadas o difusas, pero sea lo que sea, son sinónimo de enfermedad muy avanzada y a menudo de recidiva.

Habitualmente involucran a la dermis, con invasión epidérmica ocasional, pero generalmente se identifica una zona de epidermis sana ya que las metástasis epidermotropicas son raras en tumores primarios no melanocíticos.

Histológicamente son muy diferentes a las de los tumores primarios de piel, a los que nunca se parecen, y a menudo muestran infiltrado de células atípicas entre las fibras de colágena, con un patrón desordenado y células aisladas o en racimos. La invasión linfovascular es casi sinónima de metástasis y ocasionalmente se parecen a las lesiones primarias, ya que la mayoría son pobremente diferenciadas y anaplasicas, aunque las inmunotinciones llegan a ser de utilidad, pero no hay que olvidar que al no existir un solo marcador específico para un tejido en particular, se hace necesario utilizar paneles amplios.

En ocasiones son la primera manifestación de un primario literalmente indetectable con los recursos disponibles, y un dato característico de su origen es el que literalmente *confunden* a los patólogos.

REFERENCIAS

1. Agir H, Sen C, Cek D. Squamous cell carcinoma arising adjacent to a recurrent pilonidal disease. *Dermatol Surg* 2006; 32(9):1174-1175.
2. Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin* 2006; 24(2):157-65, vi.
3. Aitken JF, Janda M, Elwood M, Youl PH, Ring IT, Lowe JB. Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(1):105-114.
4. Andre J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):329-339.
5. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G et al. Dermoscopy features of melanoma incognito: indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(3):508-513.
6. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician* 2005; 72(4):647-652.
7. Bahmad F, Jr., Merchant SN. Paget disease of the temporal bone. *Otol Neurotol* 2007; 28(8):1157-1158.
8. Balik O, Balik AA, Polat KY et al. The importance of local subcutaneous fat thickness in pilonidal disease. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(11):1755-1757.
9. Ballas K, Psarras K, Rafailidis S, Konstantinidis H, Sakadamis A. Interdigital pilonidal sinus in a hairdresser. *J Hand Surg Br* 2006; 31(3):290-291.
10. Baran R, Richert B. Common nail tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):297-311.
11. Barcelo R, Viteri A, Munoz A, Gil-Negrete A, Rubio I, Lopez-Vivanco G. Paclitaxel for progressive basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2 Suppl):S50-S52.
12. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. *Urology* 2004; 64(2):377-378.
13. Bickers DR, Lim HW, Margolis D et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(3):490-500.
14. Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006; 140(3):200-204.
15. Bishop JF. Burn wound assessment and surgical management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16(1):145-177.
16. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. *Lancet Oncol* 2007; 8(1):46-54.
17. Blasi MA, Giammaria D, Balestrazzi E. Immunotherapy with imiquimod 5% cream for eyelid nodular basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(6):1136-1139.

18. Bowen GM, White GL, Jr., Gerwels JW. Mohs micrographic surgery. *Am Fam Physician* 2005; 72(5):845-848.
19. Braun RP, Baran R, Saurat JH, Thomas L. Surgical Pearl: Dermoscopy of the free edge of the nail to determine the level of nail plate pigmentation and the location of its probable origin in the proximal or distal nail matrix. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(3):512-513.
20. Breuninger H. [Treatment of pilonidal sinus and acne inversa]. *Hautarzt* 2004; 55(3):254-258.
21. Burke JF. Burn treatment's evolution in the 20th century. *J Am Coll Surg* 2005; 200(2):151-153.
22. Carlson JA, Ross JS, Slominski A et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):743-775.
23. Chang SJ, Sims J, Murtagh FR, McCaffrey JC, Messina JL. Proliferating trichilemmal cysts of the scalp on CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(3):712-714.
24. Chen LW, Huang HL, Lee IT, Hsu CM, Lu PJ. Hypertonic saline enhances host defense to bacterial challenge by augmenting Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1758-1768.
25. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5):745-762.
26. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):204.
27. Conlon JD, Drolet BA. Skin lesions in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4):863-viii.
28. Cuevas P, Arrazola JM. Treatment of basal cell carcinoma with dobesilate. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):526-527.
29. Dahdah MJ, Scher RK. Nail diseases related to nail cosmetics. *Dermatol Clin* 2006; 24(2):233-9, vii.
30. Danby FW. Why we have sebaceous glands. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6):1071-1072.
31. De TG, Cavallaro G, Bitonti A, Polistena A, Onesti MG, Scuderi N. Surgical management of perianal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). Report of three cases. *Eur Surg Res* 2006; 38(4):418-422.
32. DeLauro NM, DeLauro TM. Onychocryptosis. *Clin Podiatr Med Surg* 2004; 21(4):617-30, vii.
33. Dewberry C, Norman RA. Skin cancer in elderly patients. *Dermatol Clin* 2004; 22(1):93-6, vii.
34. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in pregnancy. *Dermatol Clin* 2006; 24(2):199-204, vi.
35. Duffy BJ MPEMR. Assessment, Triage, and Early Management of Burns in Children. *Clin Pediatr Emerg Med* 2006; 7 (2):82-93.
36. Duvic M, Edelson R. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(1 Suppl):S43-S45.

37. Egberts F, Egberts JH, Schwarz T, Hauschild A. Kissing melanoma or kissing nevus of the penis? *Urology* 2007; 69(2):384-387.
38. Erkek E, Hizel S, Sanly C et al. Clinical and histopathological findings in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4):639-643.
39. Ertan T, Koc M, Gocmen E, Aslar AK, Keskek M, Kilic M. Does technique alter quality of life after pilonidal sinus surgery? *Am J Surg* 2005; 190(3):388-392.
40. Eryilmaz R, Sahin M, Okan I, Alimoglu O, Somay A. Umbilical pilonidal sinus disease: predisposing factors and treatment. *World J Surg* 2005; 29(9):1158-1160.
41. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(7):438-446.
42. Francis SO, Mahlberg MJ, Johnson KR, Ming ME, Dellavalle RP. Melanoma chemoprevention. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):849-861.
43. Gammons M, Wolter B. Photo quiz. Painful scalp lesions and hair loss. *Am Fam Physician* 2006; 73(5):887-888.
44. Gilaberte Y, Grasa MP, Carapeto FJ. Clear cell hidradenoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl):248-249.
45. Gill M, Celebi JT. B-RAF and melanocytic neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1):108-114.
46. Gira AK, Brown LF, Washington CV, Cohen C, Arbiser JL. Keloids demonstrate high-level epidermal expression of vascular endothelial growth factor. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6):850-853.
47. Gloster HM, Jr., Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):741-760.
48. Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, Peterson SR, Friedman PM, Alam M. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5):753-758.
49. Golladay ES. Outpatient adolescent surgical problems. *Adolesc Med Clin* 2004; 15(3):503-520.
50. Green AJ, Roberts DR, Swanson RA. Post-traumatic epidermoid cyst presenting with headache. *Neurology* 2005; 64(9):1657.
51. Greenebaum E. Metastatic calcification in skin: exclusive involvement of eccrine sweat ducts. A case report. *Hum Pathol* 1980; 11(3):287-289.
52. Greer RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(2):249-75, v.
53. Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, Taylor S, Rendon M, Ortonne JP. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl 2):S255-S261.
54. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1048-1065.
55. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005; 172(1):69-75.

56. Hall JP, Sheffey RJ, Chagares WE, Yong RM. Epidermal inclusion cyst in the foot of a Vietnam Veteran. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006; 96(5):445-447.
57. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):291-296.
58. Heim K, Widschwendter A, Szedenik H et al. Specific serologic response to genital human papillomavirus types in patients with vulvar precancerous and cancerous lesions. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1073-1083.
59. Heymann WR. Toll-like receptors in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4):691-692.
60. Holzberg M. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):349-354.
61. Huang YH, Ohara K. Medical pearl: subungual hematoma: a simple and quick method for diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5):877-878.
62. Hunter JS, Saslawsky M. Penile mass in a 53-year-old patient. Obstruction of smegma-producing glands. *Am Fam Physician* 2005; 72(6):1093-1094.
63. Hussein MR. Genetic pathways to melanoma tumorigenesis. *J Clin Pathol* 2004; 57(8):797-801.
64. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006; 34(9 Suppl):S239-S244.
65. Irwin B. A case of necrotic toes. *Am Fam Physician* 2004; 69(3):609-610.
66. Jafarian F, Powell J, Kokta V et al. Malignant melanoma in childhood and adolescence: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5):816-822.
67. Jagdeo J, Robinson-Bostom L, Long T. Unusual clinical presentation of benign eccrine poroma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):733-734.
68. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(6):951-983.
69. Kaplan LM. Gastrointestinal management of the bariatric surgery patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34(1):105-125.
70. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Rosmarakis ES, Falagas ME. Recurrent omphalitis in adults. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(10):1021-1024.
71. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):469-474.
72. Kirkpatrick AW, Balogh Z, Ball CG et al. The secondary abdominal compartment syndrome: iatrogenic or unavoidable? *J Am Coll Surg* 2006; 202(4):668-679.
73. Koch S, Kohl K, Klein E, von BD, Bieber T. Skin homing of Langerhans cell precursors: adhesion, chemotaxis, and migration. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1):163-168.
74. Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(1):149-151.
75. Krejci EB SM. Genital Human Papillomavirus Infection. *Clin Fam Pract* 2005; 7 (1):79-96.
76. Lai SY WR. Cutaneous malignancies of the head and neck. *Op Tech Gen Surg* 2004; 6 (2):132-142.

77. Lane JE, Brown CA, Leshner JL, Jr., Hashem B, Marzec T. Pressure-induced bullae and sweat gland necrosis following chemotherapy induction. *Am J Med* 2004; 117(6):441-443.
78. Langley RG, Burton E, Walsh N, Propperova I, Murray SJ. In vivo confocal scanning laser microscopy of benign lentigines: comparison to conventional histology and in vivo characteristics of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1):88-97.
79. Lee HE, Yang CH, Chen CH, Hong HS, Kuan YZ. Comparison of the surgical outcomes of punch incision and elliptical excision in treating epidermal inclusion cysts: a prospective, randomized study. *Dermatol Surg* 2006; 32(4):520-525.
80. Lee SS, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6):1002-1006.
81. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):445-451.
82. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):452-457.
83. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):458-463.
84. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2):253-260.
85. Lewis KG, Jellinek N, Robinson-Bostom L. Skin cancer after transplantation: a guide for the general surgeon. *Surg Clin North Am* 2006; 86(5):1257-76, viii.
86. Li-Tsang CW, Lau JC, Choi J, Chan CC, Jianan L. A prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on post-traumatic hypertrophic scar among the Chinese population. *Burns* 2006; 32(6):678-683.
87. Ljubojevic S, Pasic A, Lipozencic J, Skerlev M. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(6):719-721.
88. Marquart JD, Trakimas CA, Sawchuk WS, Nuovo GJ, de Villiers EM, Turiansky GW. Human papillomavirus 57-induced extensive, recalcitrant cutaneous verrucae. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):907-908.
89. Martin-Neda FG BMCAGRMR. A rapidly growing eccrine poroma in a pregnant woman. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (1):124-126.
90. Martin RC, Scoggins CR, Ross MI et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190(6):913-917.
91. Maybauer DM, Maybauer MO, Traber DL. Resuscitation with hypertonic saline in burn shock and sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1849-1850.

92. McPherson M, Elwood M, English DR, Baade PD, Youl PH, Aitken JF. Presentation and detection of invasive melanoma in a high-risk population. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5):783-792.
93. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):1067-1071.
94. Middleman AB. Immunization update: pertussis, meningococcus, and human papillomavirus. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):547-563.
95. Miyazaki A, Saida T, Koga H, Oguchi S, Suzuki T, Tsuchida T. Anatomical and histopathological correlates of the dermoscopic patterns seen in melanocytic nevi on the sole: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2):230-236.
96. Mohanna PN, Al-Sam SZ, Flemming AF. Subungual pilonidal sinus of the hand in a dog groomer. *Br J Plast Surg* 2001; 54(2):176-178.
97. Montgomery JR, White TW, Martin BL, Turner ML, Holland SM. A novel connexin 26 gene mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):377-382.
98. Moore RT, Chae KA, Rhodes AR. Laugier and Hunziker pigmentation: a lentiginous proliferation of melanocytes. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5 Suppl):S70-S74.
99. Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004; 63(6):1021-1026.
100. Mukhtar M, Sharma R. Surgical pearl: the safety pin as a better alternative to the versatile paper clip comedo extractor. *Int J Dermatol* 2004; 43(12):967-968.
101. Munoz C, Quintero A, Sanchez JL, Ruiz-Santiago H. Persistent blue nevus simulating melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5 Suppl):S118-S120.
102. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg* 2004; 187(5A):65S-70S.
103. Na JI, Park KC, Youn SW. Familial eruptive lentiginosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl):S38-S40.
104. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(2):293-297.
105. Nessar G, Kayaalp C, Seven C. Elliptical rotation flap for pilonidal sinus. *Am J Surg* 2004; 187(2):300-303.
106. Nordlund JJ, Ortonne JP, Cestari T, Grimes P, Chan H. Confusions about color: formulating a more precise lexicon for pigmentation, pigmentary disorders, and abnormalities of "chromatics". *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl 2):S291-S297.
107. Oaklander AL, Siegel SM. Cutaneous innervation: form and function. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):1027-1037.

108. Ondo AL, Mings SM, Pestak RM, Shanler SD. Topical combination therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ with 5-fluorouracil cream and imiquimod cream in patients who have failed topical monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1092-1094.
109. Ortonne JP, Passeron T. Melanin pigmentary disorders: treatment update. *Dermatol Clin* 2005; 23(2):209-226.
110. Otley CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5):783-790.
111. Pandya KA, Radke F. Benign skin lesions: lipomas, epidermal inclusion cysts, muscle and nerve biopsies. *Surg Clin North Am* 2009; 89(3):677-687.
112. Paniker PU. Diagnosing solitary keratoacanthomas. *Am J Med* 2005; 118(1):19.
113. Papa CA, Ramsey ML, Tyler WB. Interdigital pilonidal sinus in a dog groomer. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5 Suppl):S281-S282.
114. Pearlman NW, McCarter MD, Frank M et al. Size of sentinel node metastases predicts other nodal disease and survival in malignant melanoma. *Am J Surg* 2006; 192(6):878-881.
115. Peris K, Micantonio T, Farnoli MC, Lozzi GP, Chimenti S. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2):324-327.
116. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5(10):593-599.
117. Pylyser K, De Wolf-Peters C, Marien K. The histology of eccrine poromas: a study of 14 cases. *Dermatologica* 1983; 167(5):243-249.
118. Quinlan JD. Sexually transmitted diseases in pregnancy. *Clin Fam Pract* 2005; 7(1):127-137.
119. Rager EL, Bridgeford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72(2):269-276.
120. Ravat FE, Spittle MF, Russell-Jones R. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):668-675.
121. Richert B. Basic nail surgery. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):313-322.
122. Roberts WE. Dermatologic problems of older women. *Dermatol Clin* 2006; 24(2):271-80, viii.
123. Roesch A, Burgdorf W, Stolz W, Landthaler M, Vogt T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": a beacon in diagnostic darkness. *Eur J Dermatol* 2006; 16(5):479-493.
124. Rogers RL, Perkins J. Skin and soft tissue infections. *Prim Care* 2006; 33(3):697-710.
125. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1):1-37.
126. Rounding C, Bloomfield S. Surgical treatments for ingrowing toenails. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001541.

127. Ruocco E, Donnarumma G, Baroni A, Tufano MA. Bacterial and viral skin diseases. *Dermatol Clin* 2007; 25(4):663-76, xi.
128. Schmidt AN, Robbins JB, Greer JP, Zic JA. Conjugal transformed mycosis fungoides: the unknown role of viral infection and environmental exposures in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5 Suppl):S202-S205.
129. Schulze SM, Patel N, Hertzog D, Fares LG. Treatment of pilonidal disease with laser epilation. *Am Surg* 2006; 72(6):534-537.
130. Sellheyer K, Krahl D. "Hidradenitis suppurativa" is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *Int J Dermatol* 2005; 44(7):535-540.
131. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):823-830.
132. Seto CK, Way D, O'Connor N. Environmental illness in athletes. *Clin Sports Med* 2005; 24(3):695-718, x.
133. Shah GK. Efficacy of diode laser for treating acne keloidalis nuchae. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71 (1):31-34.
134. Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *Am Fam Physician* 2005; 72(8):1547-1552.
135. Sheridan RL, Tompkins RG. What's new in burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2004; 198(2):243-263.
136. Shimizu Y, Sakita K, Arai E et al. Clinicopathologic features of epidermal cysts of the sole: comparison with traditional epidermal cysts and trichilemmal cysts. *J Cutan Pathol* 2005; 32(4):280-285.
137. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4):645-652.
138. Sniezek PJ, Chang LK, Arpey CJ. Surgical Pearl: peripheral crescentic excision with hinge flap for treatment of pilar cysts. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1):126-127.
139. Snipes CJ, Sniezek PJ, Walling HW. Basal cell carcinoma responding to systemic 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(6):1104-1106.
140. Song JY, Kwon JA, Park CJ. A case of Spitz nevus with multiple satellite lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2 Suppl 1):48-50.
141. Sprecher E. Genetic hair and nail disorders. *Clin Dermatol* 2005; 23(1):47-55.
142. Stulberg DL, Crandell B, Fawcett RS. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Am Fam Physician* 2004; 70(8):1481-1488.
143. Szeimies RM. Methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2007; 25(1):89-94.
144. Tanioka M, Kore-Eda S, Utani A, Miyachi Y, Tanaka M. Agminated acquired melanocytic nevus on the sole: clinical, dermoscopic and histopathological correlation. *Eur J Dermatol* 2007; 17(2):174-175.
145. Tannous ZS, Mihm MC, Jr., Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):197-203.

146. Temte JL. HPV vaccine: a cornerstone of female health. *Am Fam Physician* 2007; 75(1):28, 30.
147. Theodosat A. Skin diseases of the lower extremities in the elderly. *Dermatol Clin* 2004; 22(1):13-21.
148. Thomas NE, Groben P. Invasive superficial spreading melanomas arising from clinically normal skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):466-470.
149. Thompson JF, Uren RF. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(11):877-885.
150. Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM, Starace M. The nail in systemic diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):341-347.
151. Trager JD, Kress DW, Kress DW. What's your diagnosis? Painful nodules on the perineum with scarring and sinus tract formation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19(1):45-48.
152. Tripi PA, Kandil ES, Arnold JE. Anesthetic management for laser excision of recurrent respiratory papillomatosis in a third trimester parturient. *J Clin Anesth* 2005; 17(8):610-613.
153. Tucker SB, Polasek JW, Perri AJ, Goldsmith EA. Long-term follow-up of basal cell carcinomas treated with perilesional interferon alfa 2b as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(6):1033-1038.
154. Tunc M, Erbilin E. Topical cyclosporine-a combined with mitomycin C for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4):673-675.
155. Twede JV, Turner JT, Biesecker LG, Darling TN. Evolution of skin lesions in Proteus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):834-838.
156. Ulrich AS, Rathlev NK. Hypothermia and localized cold injuries. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(2):281-298.
157. Upperman JS, Sheridan RL, Marshall J. Pediatric surgical site and soft tissue infections. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3 Suppl):S36-S41.
158. Weiss T, Weber L, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM. Solitary cutaneous dendritic cell tumor in a child: role of dendritic cell markers for the diagnosis of skin Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5):838-844.
159. Weyandt G. [Surgical management of acne inversa]. *Hautarzt* 2005; 56(11):1033-1039.
160. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol* 2005; 6(7):501-508.
161. Woo SH, Kim IH. Surgical pearl: nail edge separation with dental floss for ingrown toenails. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6):939-940.
162. Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5 Suppl 1):S96-S100.
163. Yan AC. Current concepts in acne management. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):613-637.
164. You MY, Yun SK, Ihm W. Bullae and sweat gland necrosis after an alcoholic deep slumber. *Cutis* 2002; 69(4):265-268.
165. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1024-1031.

CAPÍTULO 11

LOS HUESOS Y LAS ARTICULACIONES.

*“Querido amigo, por gracia de Jesús,
Impide la remoción del polvo acumulado aquí,
Bendice a quien respete estas piedras,
Y maldice al que mueva mis huesos”*

Shakespeare, W. (1564-1606).

Los huesos (Gr. *osteon*, L. *ossum*), unidos entre si proveen un esqueleto natural, aparentemente rígido pero sumamente movable gracias a las articulaciones, y con una considerable elasticidad generada por las fibras de colágena. El *tejido óseo*, además de proveer soporte estructural para el adecuado accionar de los tejidos blandos, como los músculos y los pulmones, proporciona protección a órganos vitales incluyendo al cerebro y el sistema hematopoyetico. Además está muy irrigado lo que le fisiológicamente permite jugar un papel importantísimo en el metabolismo corporal, ya que es la bodega del calcio y por ello, bajo influencias hormonales, actúa como protagonista indiscutible de la homeostasis. Curiosamente, sólo se encuentran huesos verdaderos, en animales que tienen la capacidad de controlar su medio interno lo que es esencial para vivir sobre la tierra, aunque hay excepciones como las ballenas y otros mamíferos marinos, que igual les requieren.

El óseo es una variedad “dura” del tejido conectivo que constituye el 14% del peso del adulto, y consiste de un componente orgánico con las células y la matriz, y otro inorgánico o mineral. La matriz, tiene fibras colágenas que actúan como un almacén, al que se impregna el material mineral compuesto principalmente por fosfato de calcio (85%) y carbonato de calcio (10%), lo que le da su rigidez y proporciona una estructura que funciona como reservorio iónico para el organismo. Dentro de este complejo tejido, se encuentran las llamadas *células óseas*, que incluyen a los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Existen también otras células que están en contacto con la superficie interna o endóstica, entre las que se encuentran monocitos, macrófagos y fibroblastos, que actúan modulando la acción de los osteoblastos y osteoclastos. La matriz orgánica es una colágena tipo 1, semejante (pero no idéntica) a la de la piel, y se pueden distinguir químicamente entre si. Se encuentran también otras proteínas no colágenas, como la osteocalcina, osteonectina, tromboespondina y algunas fosforiladas.

Filosóficamente, gracias a los huesos fósiles, podemos saber como los humanos hemos evolucionado sobre la tierra, así como tener una idea de los diferentes ambientes que le han rodeado, debido a que de vez en vez se descubren en diferentes zonas del planeta, como son las profanidades de algunos mares actuales. Hoy en día, el esqueleto mismo nos permite estudios forenses y facilita la identificación de los individuos.

Los huesos.

Consideraciones generales.

Los humanos, nos autollamamos *animales vertebrados*, porque tenemos 208 de ellos sin contar a los supernumerarios).

Formación.

Es indispensable recordar, que no existe osteogénesis sin una estructura de soporte ni sin la gran irrigación, que hace del hueso literalmente un tejido sanguinolento, a lo que sin duda debe su poder de reparación, al que sólo supera el del tejido hemático.

El soporte para la osificación varía, pudiendo ser cartílago, membrana y cartílago secundario. Realmente no existe una diferencia sustancial entre ellas por que los osteoblastos son los mismos, lo que realmente establece la diferencia, es el *andamio* inicial.

En su ubicación temporal, si podría considerarse la existencia de variantes, ya que la osificación en membrana se necesita en la embriogénesis temprana, para dar origen a huesos planos necesarios para sostener o proteger a órganos esenciales, como es el caso de la bóveda craneal, la cara, el maxilar y la clavícula.

Mediante la osificación en cartílago o *endocondral*, se forman los huesos largos de las extremidades y los cuerpos vertebrales, tardándose algunas semanas para empezar a desarrollarse, ya que realmente no importa que “tomen con calma” su osificación, por que serán empleados sólo hasta después del parto.

Como se dijo, comparten semejanzas, pero la gran diferencia está, en que la membranosa no requiere de un modelo cartilaginosa preexistente, y al parecer los osteoblastos simplemente producen hueso sobre un andamiaje de tejido fibroso. Curiosamente, este es el mismo mecanismo de reparación ósea después del nacimiento, ya que en esa situación, el andamio lo forma el tejido de granulación derivado del hematoma posttraumático.

En la cartilaginosa, el mesénquima (Gr. *meso* = medio + *enchyma* = infusión) un tejido pluripotencial derivado del mesodermo, y del que también se forman los tejidos conectivos corporales y los vasos sanguíneos y linfáticos, se “condensa” y al recubrirse de cartílago hialino (Gr. *hyalos* = vidrio) avascular y nutrido por difusión, forma un modelo pequeño de lo que será el hueso. En este modelo, surgen centros de osificación que **si** requieren de aporte sanguíneo por lo que atraen una proyección de las arterias circunvecinas que es la precursora de la *arteria nutricia* del hueso definitivo. Los extremos del modelo original no se osifican, y esta zona cartilaginosa llamada epífisis (Gr. *epi* = sobre + *physis* = crecimiento) dará origen a las articulaciones sinoviales.

La osificación por cartílago secundario, sólo se da en zonas en donde existe un cartílago con características peculiares entre las que incluye su aparición en un área de osificación membranosa, como es el caso de del extremo interno de la clavícula y del cóndilo de la mandíbula, cuyas superficies articulares están cubiertas por fibrocartílago, que semeja una estructura a simple vista cartilaginosa, pero que no tiene matriz hialina, siendo estructuralmente, para fines prácticos, idéntico al disco intraarticular.

Los osteoblastos representan entre el 1% y el 5% del volumen del hueso maduro, pero realmente ¡como trabajan durante toda una vida! El material intercelular no vivo, está compuesto por colágena, de pequeñas cantidades de mucopolisacáridos unidos químicamente a proteínas, y por ahí, disperso entre los haces de colágena, un material mineral inorgánico en forma de cristales, los que se colocan paralelos a la colágena, y que incluso se ven dentro de las lagunas que estos hacen, y que son fosfato de calcio, carbonato, algo de flúor y magnesio. Se trata obviamente, de una estructura extraordinariamente resistente, la que se puede presentar en dos variedades.

El 85% del esqueleto está compuesto por hueso **compacto**, duro y denso semejante al marfil que se emplea para hacer figurillas, pero no del todo idéntico, ya que los colmillos de elefante son de dentina, y aunque los nuestros también lo son, ciertamente son un poco más pequeños. El 15% restante es a base de hueso **esponjoso**, que obviamente parece por sus trabéculas una esponja, pero que están ordenadas de tal forma, que con ello aumentan su resistencia para soportar la fuerzas a las que se ve sometido, con la sorprendente capacidad de que si por alguna razón las demandas sobre el cambian, el diseño trabecular se adapta a las nuevas exigencias, ya que los osteoclastos fagocitan a la estructura preexistente y los osteoblastos, encargados del depósito de hueso nuevo, lo hacen de acuerdo al diseño requerido. La diferencia entre ambas variedades, realmente es meramente de “vista”, ya que microscópicamente son idénticos, con las mismas laminillas de colágena rodeadas de material calcificado, unidas entre sí por fibras intercambiantes, y con algunas células óseas diseminadas entre ellas. Es conveniente repetir que *¡hueso sólo hay uno!*, lo que varía es su apariencia.

Entre las laminillas del esponjoso se encuentra las células óseas u osteocitos, los que ocupan lagunas pequeñas que se comunican libremente entre sí, y a través de canaliculos, con la médula ósea. Los canaliculos están ocupados por las proyecciones protoplasmáticas de los osteocitos a través de las que se conectan unos con otros. Es habitual ver, en ambas superficies opuestas de las trabéculas, dos tipos de células. En una a los osteoblastos que forman una capa mono celular cuya función es responder a los requerimientos fisiológicos depositando hueso nuevo, y por el otro, en la superficie opuesta, el osteoclasto, que es un fagocito grande y multinuclear, derivado de la misma célula madre que da origen a los monocitos/macrófagos, cuya función es excavar al hueso y con ello, al ir formando las llamadas lagunas de reabsorción descritas por Howship (1781-1841), dándole una apariencia de concha. Ambas, osteoblasto y osteoclasto son un *dúo funcional inseparable*. Los macrófagos, también apoyan la reabsorción ósea fagocitando algunos residuos y secretando citoquinas, las que entre otras cosas estimulan el reclutamiento, la diferenciación y función de los osteoclastos.

El hueso compacto es denso y no tiene espacios medulares. A su vez de el existen dos subvariedades.

En una las laminillas estan unidas entre si y son concéntricas con el periostio. Todos los huesos subyacentes al periostio son de esta subvariedad, incluyendo al esponjoso de los extremos de los huesos largos.

En la otra, muy característica de la diáfisis de los huesos largos, las laminillas estan colocadas de tal manera que forman cilindros concéntricos alrededor de vasos pequeños y son paralelos al eje del hueso; entre las lagunas se encuentran algunos corpúsculos comunicándose entre si y el canal central. Estos cilindros forman un verdadero sistema interconectado que fue descrito por Havers (1650-1702) por lo que se llama *haversiano*. Entre cada sistema se encuentran laminillas atravesadas por fibras, que les sirven de sostén entre si, provenientes del periostio y que son conocidas como fibras de Sharpey (1802-1880). Los vasos, provenientes del periostio para ingresar al canal haversiano e irrigar a este sistema, tienen que atravesar a las laminillas, para lo que hacen un túnel que se conoce con el nombre de canal de Volkmann (1800-1877).

Las superficies de los huesos, se encuentran cubiertos de una membrana fibrosa en cuya profundidad pasan los vasos que le irrigan. La integridad del hueso depende de ella, se le llama *periostio* y tiene una capacidad por demás admirable que es la de dar origen, cuando es necesario, a osteoblastos. Evidentemente está muy activo produciendo hueso subperióstico en las etapas de crecimiento, a cuyo final disminuye su producción, conservando la capacidad de reanudarle cuando se necesite por ejemplo para reparar una fractura. Las fibras de Sharpey que ya se mencionaron, le mantienen unido al hueso siendo lógicamente, mucho más resistentes en sitios donde se insertan los tendones. El periostio **no** pasa hacia las superficies articulares, al llegar al borde cartilaginoso de las mismas, se refleja, de tal manera que se une a la cápsula articular. En los sitios en donde está en contacto con la piel, comparte la inervación de la misma, en zonas profundas, la toma de los nervios vecinos, sobre todos los de naturaleza motora. En todos los sitios es muy sensible. No es fácil separarle del hueso, y para hacerlo se requiere instrumental especial.

Todo lo anterior hace evidente que el hueso no es una estructura inerte, sino un tejido vivo con capacidad de responder a las fuerzas a las que se verá sometido desde inicios de la vida embrionaria. El hueso que se va desarrollando en el embrión es relativamente blando, ya que no se requiere de mayor fortaleza, al no estar sometido a la fuerza de la gravedad durante varios meses. Una vez que se nace, los músculos y la gravedad empiezan a prepararle para todos los requerimientos de la bipedestación y la vida en la atmósfera terrestre. A este relativamente largo proceso, se le llama *remodelación* en el que intervienen muchas circunstancias, incluyendo la restricción que hace el periostio y la tracción de los músculos y ligamentos. Bajo estas influencias el hueso se hace más compacto o poroso de acuerdo a las líneas de fuerza que actúan sobre el, determinando la relación entre el tamaño, estabilidad y fortaleza. Por ejemplo la metáfisis del hueso joven es porosa y voluminosa, pero gracias a la remodelación, disminuye su tamaño y aumenta la densidad de tal manera que cumple con los requerimientos de espesor y compactación necesarios que se

necesitan a medida que se va creciendo. Este proceso de remodelación también es importantísimo durante la reparación de las fracturas.

Un contenido, pero no un componente de los huesos óseos, es la médula ósea que se localiza en los recovecos del hueso esponjoso y en el canal medular de los largos. Hasta el momento no se sabe de alguna relación entre ambos tejidos más allá de la mera protección que a este le brinda el esqueleto, para quién es un huésped por demás apreciado. La médula roja, responsable de la hematopoyesis, ocupa al nacimiento todo el espacio disponible, pero a medida que avanza el desarrollo esta se va transformando en médula amarilla atrófica y no hematopoyética, proceso que va iniciando en los extremos distales de las extremidades, y avanzando proximalmente a grado tal, que en el adulto sólo existe alguna traza de la roja en los extremos esponjosos; de hecho la médula roja parece preferir de por vida a las costillas, esternón, vértebras y huesos craneales.

Anatomía vascular.

Independientemente del tipo y localización de un hueso, la irrigación siempre es abundante y muy característica. Cualquier cambio en el flujo sanguíneo se refleja clínicamente pudiendo incluso llegar a la necrosis. Los patrones de distribución de las arterias y las venas han fascinado y sigue haciéndolo a los anatomistas y cirujanos. Cada hueso tiene muchas entradas arteriales y salidas venosas. En general, los largos reciben sangre de las arterias nutricias, del periostio, de la metáfisis y de la epífisis, sin embargo la importancia de cada una aun no se ha podido definir del todo. Se acepta que la nutricia irriga a la corteza de la diáfisis y a la médula ósea, la metafiseal a la corteza de la metáfisis y también a la médula y la epífiseal sólo a la epífisis.

Pareciera ser, que en condiciones normales, las arteriolas relativamente pequeñas provenientes del periostio no aportan demasiado a los huesos largos, tratándose más de un flujo sanguíneo centripeto que literalmente atraviesa a la corteza desde el exterior, a diferencia del resto que entran al hueso a través de forámenes en la corteza y que se ramifican y anastomosan para irrigar a la médula ósea, al hueso esponjoso y a la corteza de manera centrífuga. Dado que la epífisis de estos huesos largos, está cubierta de cartílago avascular, el sistema dual ya descrito no existe en esa zona, las arterias que ascienden a la epífisis son terminales e irrigan al hueso esponjoso hacia la superficie articular, lo que las hace más propensas a insuficiencia vascular.

La mayoría de los huesos largos sólo tienen una *arteria nutricia*, sin embargo el fémur tiene dos. Estas arterias atraviesan a la corteza en un ángulo agudo y habitualmente no se dividen pero antes de entrar el foramen suelen dar una rama al periostio y a los músculos vecinos; finalmente acaban por entrar al canal medular a través de la corteza diafisiaria, en un sitio que es muy constante en la mayoría de los especímenes anatómicos. Una vez dentro del canal medular, se dividen en ramas ascendentes y descendentes, las cuales a su vez se subdividen en ramas más pequeñas que pasan hacia las metáfisis. Habitualmente se encuentran pegadas a la corteza endóstica, o sea en la periferia de la cavidad medular. A lo largo de su trayecto, van dando ramas radiales algunas de las cuales se dirigen centrífugamente

hacia los capilares de la corteza y otras centripetamente hacia los sinusoides medulares. A partir de esto queda claro que el flujo vascular es de dentro hacia fuera, los vasos de intercambio dentro de los canales haversianos corren paralelos al eje del hueso y drenan en las vénulas de la superficie perióstica.

La superficie perióstica de la metáfisis, está rodeada de un plexo de arterias pequeñas que se conoce como *círculo vascular articular* y provienen de ramas de los vasos mayores de las extremidades. De este círculo arterial, se desprenden muchas arterias pequeñas llamadas metafisiarias, las que entran a la corteza a través de agujeros pequeños. Una vez en el canal medular se dirigen hacia el centro de la metáfisis para irrigar la corteza y el contenido medular. Este círculo arterial también genera ramas extraóseas que se desplazan sobre la superficie de la fisis y alimentan a las arterias epifisiarias que penetran en ella por la superficie extracapsular.

El periostio está bien vascularizado por las *arterias periósticas* que normalmente irrigan a la corteza externa. Estas provienen de los tejidos circunvecinos por lo que dependen de la irrigación de los mismos. Entra a la corteza por agujeros muy pequeños pero *no* la atraviesan.

Se puede establecer circulación colateral entre los territorios mencionados, pero solo en casos de bloqueo de alguno de ellos, ya que normalmente las anastomosis son mínimas entre ellas. En los huesos de los niños, la fisis avascular impide las anastomosis entre las circulaciones de la metáfisis y la epífisis. Una vez que se cierra la fisis ya se interconectan, pero siempre con una tendencia a mantenerse independientes.

En los huesos existen dos tipos de *microcirculación*, una medular y otra cortical, sin poderse explicar con certeza su interrelación. Se ha pensado que llegan a interactuar como un sistema portal, en donde primero se irriga a la médula y después a la corteza, pero la idea generalizada es que son independientes.

El *drenaje venoso* se hace a través de las venas epifisarias, metafisiarias y nutricias, siendo más abundantes las dos primeras. Los sinusoides medulares de la diáfisis, drenan a través de un sistema colector hacia el seno central que está localizado en el centro de la médula y de desplaza a lo largo de todo el hueso para salir por el mismo orificio por donde entra la arteria nutricia. También de manera adicional, mediante venas emisarias que perforan la corteza, drenan hacia el seno venoso cortical. Por último el plexo venoso perióstico, drena a la corteza.

Metabolismo.

Los huesos comprenden aproximadamente el 14% del peso corporal, y las células involucradas en su metabolismo son los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.

Los osteoblastos, son los responsables de la formación del tejido óseo. Secretan colágena y osteoide, y una vez que se ha formado la matriz inicia la mineralización mediante el depósito de calcio y fosfato, que lleva hacia la formación de cristales de hidroxapatita, lo que resulta en sistema haversiano extraordinariamente resistente. A media que los osteoblastos depositan más matriz, más se van aislando, algunos presentan apoptosis, pero otros se quedan en la superficie del hueso de neo formación, transformándose en osteocitos que sintetizan y proveen de nutrientes a la

matriz. Los osteoclastos reabsorben hueso mediante la secreción de lisozimas, así como ácidos láctico y cítrico.

La remodelación resulta de la interacción perfectamente coordinada, entre los osteoblastos y los osteoclastos que realmente, son como ya se señaló un dúo funcional inseparable. Lo que altera el balance entre síntesis y absorción son demandas metabólicas y las características de las fuerzas mecánicas que actúan sobre el hueso, lo que genera un daño evidente o microscópico. Otros factores locales como las citoquinas, prostaglandinas, factores de crecimiento, y estimuladores de colonias, pueden causar o prevenir la pérdida de hueso.

Son muchos los factores sistémicos que regulan el metabolismo óseo. Entre ellos se encuentran los estrógenos que favorecen la reabsorción por la acción de los osteoclastos.

La vitamina D y la hormona paratiroidea (HPT), intervienen en el almacenamiento y movilización del calcio que por cierto es la mayor función metabólica del hueso. La HPT estimula la reabsorción por los osteoclastos con el objeto de liberar calcio y fosfato, lo que a su vez puede resultar en la formación de hueso nuevo. La acción de la vitamina D es indirecta incrementando la absorción gastrointestinal de calcio.

Los glucocorticoides aumentan la reabsorción y disminuyen la formación. Las hormonas tiroidea y del crecimiento aumentan tanto la reabsorción como la formación.

Masa ósea.

A cualquier edad, la cantidad de hueso en el esqueleto es la que se va ganando desde la vida intrauterina hasta la madurez del mismo, menos la que se va perdiendo por la edad. Para llegar a la **máxima masa ósea (MMO)**, que es una especie de “caja fuerte de hueso” permanente, deben intervenir muchos factores. Para lograr ahorros sólidos, se tienen que contra restar las pérdidas inevitables que se dan por las enfermedades, hábitos y otras agresiones, siendo la más importante, el paso inexorable de los años. Por ello, es conveniente que durante la etapa de crecimiento se establezcan las medidas preventivas, que hagan que el “ahorro” óseo se incremente tanto como sea posible en esa etapa de gran producción. Hasta el momento, es difícil establecer a que edad se llega a alcanzar esa MMO. A veces los valores difieren entre por ejemplo hueso axial (cabeza y tórax) o apendicular (extremidades superiores e inferiores), no se diga entre hombres y mujeres. Es más, las técnicas de medición incluso llegan a variar los resultados. En el esqueleto axial, estos se alcanzan en la segunda década de la vida. En mujeres, haciendo la medición en los cuerpos vertebrales por medio de TAC, llega al máximo poco después de la maduración sexual y del esqueleto, para que al filo de la tercera década ya se demuestre pérdida de hueso trabecular vertebral. En los varones, no se sabe con certeza si el área de sección vertebral sigue creciendo después de que se detiene el crecimiento longitudinal; pareciera ser que este sigue adelante hasta la edad madura. Otros estudios han permitido identificar que el crecimiento de la MMO, se empieza a hacer marcadamente lento al final de la adolescencia y que los valores pico del cuello femoral y de la columna vertebral se alcanzan, en niñas

normales, al fin de la pubertad. En ambos sexos, el área de sección de los huesos largos en el esqueleto apendicular, sigue creciendo hasta la edad avanzada, por la yuxtaposición de hueso subperióstico.

La masa del esqueleto aumenta de unos 70 a 95 gr al nacimiento hasta alcanzar en la juventud 2,400 gr en mujeres y 3,300 gr en varones, lo que se logra por el crecimiento longitudinal y el modelado y remodelado, que tiene lugar a velocidades distintas en diferentes sitios del mismo. A los 18 años de edad, ambos sexos han alcanzado 90% de su estatura de adultos, sólo el 57% del contenido mineral del hueso, y el 90% de su MMO.

El varón tiene en su esqueleto, aproximadamente un 85% de hueso cortical y un 15% de esponjoso, pero hay diferencias tanto durante sus épocas de “ganancia” como durante las de sus “pérdidas”.

La densidad del esponjoso, está influenciada por factores hormonales o metabólicos que se presentan durante la adolescencia, en cambio en el esqueleto apendicular, la densidad del hueso cortical permanece más o menos igual, lo que contradice la idea común de que durante la adolescencia, por la velocidad del crecimiento, se disminuye temporalmente. El crecimiento transversal de los huesos en ambos esqueletos (axial y apendicular) es diferente. En los huesos largos, el crecimiento de la diáfisis se logra por la formación subperióstica de hueso nuevo, proceso que inicia desde la vida intrauterina y continua por toda la existencia. Al mismo tiempo que se forma el hueso subperióstico, en la superficie endóstica del hueso, se lleva a cabo una actividad febril caracterizada por yuxtaposición y reabsorción de hueso, de tal manera que el espesor del hueso, lo da la actividad relacionada en el periostio, mientras que el diámetro del canal medular, lo determina la actividad endóstica, siendo la combinación de ambas acciones la que determina el espesor de la corteza. Por otro lado, la osificación endocondral delimita el área transversal de las vértebras. Esta inicia en el centro del cartílago, y de ahí se expande y progresa en todas las direcciones hacia la periferia. Se acepta que el desarrollo y crecimiento de la diáfisis del fémur, depende principalmente de las cargas mecánicas, a diferencia del crecimiento endocondral que crece y se osifica, sin que actué sobre él alguna fuerza mecánica.

Tres cuartos de las variaciones en la MMO se deben a factores hereditarios el restante a factores ambientales como es la nutrición y la actividad física. Entre los primeros se incluyen aspectos genéticos y étnicos, y entre los segundos la actividad física, la ingesta de calcio durante la adolescencia, la acción de hormonas, y probablemente el ver televisión mucho tiempo, fumar y consumir alcohol.

Enfermedades óseas del desarrollo.

Displasias.

El desarrollo del huevo fertilizado, hasta terminar en un ser humano cuyo cuerpo es altamente ordenado, requiere de una adecuada coreografía de procesos que controlen muchos acontecimientos celulares, como son la proliferación, determinación de función y migración. La gran mayoría evolucionan normalmente, pero existe siempre el riesgo de que algo no vaya bien y entonces el feto y el recién nacido tengan

algún problema más o menos reconocible. Tal es el caso de las malformaciones, displasias, deformaciones o las faltas de fusión óseas. Cada día queda más claro que el desarrollo en todos los organismos eucarióticos (Gr. *eu* = bien, fácil + *karion* = semilla, pepita) incluyendo a los humanos, está controlado por procesos en los interviene la transducción, trascripción de factores, y la generación de proteínas indispensables para algunos procesos del desarrollo.

Las displasias (Gr. *dys* = malo) + *plasia* = modelar), se caracterizan por el crecimiento anormal del mismo hueso tanto en el útero como en el desarrollo posnatal. En ocasiones se ha empleado como sinónimo el término “distrofia” (*dys* + Gr. *tropos* = voltear, regresar) pero este sugiere alguna relación con mala nutrición, y como este no es el caso en las alteraciones a que se hace referencia, se recomienda no empleare.

Hay muchas displasias, pero realmente no es útil recordar todos sus nombres (algunos por cierto exóticos) ni la mayoría de los epónimos. Baste tener en mente que se trata de un grupo de alteraciones muy heterogéneas de origen genético, en el que se ve afectado el crecimiento y desarrollo. En conjunto no son tan raras ya que se encuentra una en cada 4000 nacimientos

Como se señaló anteriormente, son varios los elementos que intervienen en la formación de tejido óseo, primero su desarrollo hacia la función que deberá tener, y después el crecimiento con el resto de los órganos corporales, hasta llegar a la talla considerada como normal. Por ello se pueden dividir en *osteodisplasias* y *condrodisplasias* término este último, que se refiere al desarrollo del esqueleto y su crecimiento, lo que sin duda también está relacionado a alteraciones genéticas. En este escenario, deberá entenderse que si bien existen alteraciones exclusivamente óseas, en la mayoría también hay compromiso de otros tejidos no relacionados con el esqueleto.

Osteodisplasias.

Huesos frágiles.

La *osteogénesis imperfecta* (OI), es una enfermedad hereditaria, en la que los huesos son frágiles resultando en la disminución de la masa ósea y varias deformidades.

La molécula de colágena-1 tiene dos cadenas, 1 y 2, y se le localiza en los huesos, tendones, ligamentos, piel, esclerótica, dientes, oído medio e interno. Su no expresión en el cromosoma 17 conlleva a la reducción del 50% de la síntesis de colágena. En el tipo OI-I, está reducida pero es de buena calidad, por ello es una situación menos grave. Parece ser que también están disminuidas otras proteínas de la matriz ósea. Como característica estructural, los cristales de hidroxapatita depositados en la matriz, no están bien alineados con el eje mayor de las fibrillas. Sin embargo, aún existen incógnitas que impiden descifrar la patogénesis exacta de esta enfermedad, que afecta a 1 en 20,000 infantes.

La triada de huesos frágiles que se fracturan con facilidad, escleróticas azules y sordera temprana es patognomónica. La clasificación más empleada, es la fenotípica que distingue 5 tipos de OI. Aunque el diagnóstico es clínico,

la determinación de colágena en los fibroblastos de la piel permite identificar la deficiencia de la colágena 1. En ocasiones se presentan incluso hemorragias craneales; lo abigarrado de las fracturas puede hacer que se confunda con un caso de bebé maltratado.

El OI-1, es de poca severidad con pocas deformidades (menos fracturas) y casi altura normal. OI-II es letal en el periodo perinatal, OI-III aunque no letal es grave, los pacientes son de baja estatura, y por las múltiples fracturas que sufren, con grandes deformidades de las extremidades y de la columna vertebral. Evidentemente los niños cursan con gran discapacidad, incluso sufren fracturas *in útero*. Los que presentan OI-IV, nacen con fracturas y deformidades de los huesos largos de las extremidades inferiores, pareciera ser que el número de fracturas disminuye en la pubertad y llegan a ser más o menos autónomos, aunque son de baja estatura. El OI-V agrupa a los que están entre OI-I y OI-IV, cursan con callos óseos hiperplásicos, calcificación de la membrana interósea del antebrazo y una banda radio densa en la metafisis.

Los casos severos se pueden diagnosticar por ultrasonido (US) prenatal desde la semana 16 de la gestación. Ante la duda de posibilidad de recurrencia, para poder proporcionar un factor de predicción, se puede solicitar la biopsia de vellosidades coriónicas.

No hay cura para el problema, el manejo adecuado de las fracturas debe ser rápido para conservar la función. Los suplementos de calcio y flúor no sirven, los bisfosfonatos llegan a mejorar la motilidad y a disminuir el dolor. La administración endovenosa de pamidronato u oral de alendronato mejora la calidad de vida, e inhibe la reabsorción del hueso con lo que aumenta su mineralización.

Se trata de un padecimiento crónico, los niños con OI-II habitualmente mueren durante sus primeros años de vida, ocasionalmente llegan a la adolescencia. Los portadores de OI-III, no viven mucho porque llegan a tener complicaciones respiratorias y generalmente fallecen antes de los 40 años. Los tipos OI-1 y OI-IV llegan a vivir hasta la senectud. La rehabilitación es fundamental y si es constante, llega a lograr que los pacientes puedan ser autónomos en silla de ruedas.

Es conveniente que la pareja que a tenido un bebé con este problema, este enterada que por sus características hereditarias, un sujeto afectado tiene el 50% de probabilidades de heredarlo a su descendencia. La pareja que clínicamente no está comprometida, pero que ya tiene un bebé enfermo, tiene un riesgo de recurrencia de entre el 5 % y el 7%.

Condrodisplasias.

Consideraciones generales.

Resultan de mutaciones genéticas que son indispensables para el desarrollo del esqueleto y de sus articulaciones, y aunque la mayoría de las veces predominan las lesiones óseas, con mucha frecuencia se involucran otros tejidos. Pueden ser tan severas que no sean compatibles con la vida del feto o tan simples que lleguen a pasar desapercibidas. Los pacientes se dividen en los que tienen extremidades cortas y en los que predomina un tronco pequeño.

El dato clínico predominante es la baja estatura, con desproporción entre las extremidades y el tronco. Se pueden clasificar de acuerdo al segmentos afectados de las extremidades, de tal forma que si si son más cortos los proximales como los brazos y muslos, se llaman rizo mélicas (Gr. *Rhiza* = raíz), si están afectados los intermedios son meso mélicas, y cuando se encuentran en los pies y manos se denominan acro mélicas (Gr. *akros* = extremo). No existen pruebas de laboratorio para su diagnóstico, este se efectúa básicamente por medio de la clínica y de las placas de rayos X, los antecedentes familiares y los daños funcionales, tanto de los huesos y articulaciones como de los tejidos blandos afectados, como es la compresión de la médula en la acondroplasia, la disnea por tórax corto o el paladar hendido que es bastante común en estos problemas. En otros hay desprendimiento de retina, malformaciones cardíacas, alteraciones renales, etc.

Los estudios genéticos moleculares, pueden ser útiles para la consejería de parejas en las cuales ambos tienen acondroplasia típica (heterocigota), ya que tienen el 25% de posibilidades tener un bebé con acondroplasia homocigota que es mucho más grave.

La mayoría de los casos, se deben a mutaciones de la matriz proteica del cartílago, que causan la enfermedad cuando hay mutación de sólo una de las dos copias (alelos) del gene involucrado. Estas mutaciones actúan por medio de un *mecanismo negativo dominante*, en el cual los productos proteicos del alelo mutante, interfieren en el ensamblado y la función de las moléculas que tienen los productos, tanto de los alelos normales como de los mutantes. El resultado final de cualquiera de las alteraciones genéticas, invariablemente es la alteración de la osificación endocondral responsable del crecimiento lineal del hueso, de hecho se conocen muchísimas anomalías de la placa de crecimiento.

El diagnóstico, antes que nada, debe ir orientado a identificar una modalidad letal en niños prematuros o recién nacidos, para evitar iniciar manejos extremos en casos tanatofóricos (Gr. *thanatos* = muerte + *pherein* = acarrear, llevar).

Dado que no existe manera de normalizar el crecimiento del hueso, el manejo se orienta a corregir las anomalías esqueléticas y las no esqueléticas, así como proporcionar la consejería genética y en su caso el apoyo psicológico, además de entrenar a la familia para ayudarlos permanentemente.

Obviamente deben evitar deportes de contacto, alimentarse bien pero evitando la obesidad, cuidar la dentadura especialmente para evitar problemas de alineamiento y prevenir el apiñamiento. En algunos casos como la acondroplasia se puede intentar, durante la adolescencia, el alargamiento de las extremidades. El tratamiento con hormona del crecimiento no ha sido contundente.

A medida que se ha ido conociendo más de las alteraciones moleculares, las clasificaciones han cambiando, de tal forma que actualmente se prefiere agruparlas de acuerdo a ello, y por ello es que se describen a las que comprometen a las proteínas de la matriz del cartílago, las que afectan a los receptores transmembrana (entre las que se encuentra el grupo de las acondroplasias), las que dañan la transportación iónica y a los factores de transcripción, las que se caracterizan por reabsorción ósea anormal y finalmente un grupo en el que se sabe poco de la alteración genética, o del mecanismo que les origina. Únicamente

se incluyen en este apartado, aquellos problemas con los cuales el cirujano general puede verse comprometido.

Exostosis múltiples.

Las **aclasia** (Gr. *a* = ausencia + Gr. *klasis* = rompiendo) **diafisiaria** es una alteración hereditaria autosómica dominante, relacionada con anomalías de la glicolización, probablemente debida a una alteración genética heterogénea con mutaciones en tres locus diferentes denominados EXT1, EXT2 y EXT3, ubicados en los cromosomas 8q24.1, 11p.11-p12 y 19p respectivamente.

Se caracteriza por la presencia de exostosis múltiples, como se llama a algunos tumores óseos, cubiertos de cartílago y típicamente localizados en la región yuxtaepifisiaria de los huesos largos, de pacientes a menudo con estatura pequeña desproporcionada. También se pueden encontrar en otros sitios como son las costillas, la escápula y la pelvis. Pueden ser asintomáticos o comprimir estructura vecinas como nervios, vasos y tendones, incluso se han reportados casos de hemotórax con derrame pericárdico, y cuadriplegia por compresión medular. Ocasionalmente se asocian a osteosarcoma o condrosarcoma (1% al 5%).

El manejo es a base de remover aquel que por sus efectos de masa ocasionen síntomas. Dado el potencial maligno, y la imposibilidad de quitarlos a todos, habrá que revisar periódicamente a los enfermos y evaluarlos con gran detenimiento, sobre todo en caso de que duelan o crezcan rápidamente.

Osteopetrosis.

Esta enfermedad de los *huesos de mármol*, se caracteriza porque precisamente estos cursan con osteosclerosis y a los rayos X se identifican “huesos dentro de los huesos” o *endohuesos*, sobre todo en los cuerpos vertebrales de los afectados. Los huesos se comprometen porque no hay una adecuada reabsorción por los osteoclastos, situación ocasionada por mutaciones que inactivan al gene del canal 7 del cloruro, lo que supuestamente altera la acidificación que este macrófago gigante necesita para la reabsorción, lo que a su vez impide la degradación del mineral óseo.

El hueso anormalmente denso, es realmente frágil por lo que es susceptible a fracturarse; así mismo el espacio medular se llega a obliterar a gado tal, que literalmente asfixia a la médula ósea con lo que se compromete la hematopoyesis, y que explica porque estos enfermos pueden presentar anemia y trombocitopenia, así como asociarse a hepato esplenomegalia, dada la necesidad de recurrir secundariamente a la hematopoyesis extramedular. Presentan, por estenosis de los forámenes de la base del cráneo, disfunción de los pares craneales, y existe pérdida de la vista por compresión del nervio óptico secundaria a estrechamiento del canal óptico, o por hipertensión intracraneal. En el 16% de los enfermos, se llega a presentar osteomielitis, la que tiende a ser crónica, afectando con alguna frecuencia a los maxilares superior e inferior acompañada de fístulas oro-cutáneas, probablemente a consecuencia de la osteo-necrosis ocasionada por la imposibilidad de crear una adecuada red vascular, que sea suficiente para el exceso de hueso.

Llegan a presentar estrechamiento de los fosas nasales y el paladar, apiñamiento de los dientes, espóndilolisis, pectus carinatum (L. *carina* = quilla) y necrosis avascular. También pueden cursar con sordera.

No existe una explicación del todo convincente, al porque los huesos de mármol se fracturan, pero es posible que exista un mal remodelado en la reparación de microfracturas, y que a esto se sumen alteraciones serias en la biomecánica ósea que hacen que el hueso sea menos elástico, y en consecuencia incapaz de absorber suficiente energía antes de romperse.

El manejo es sintomático, en casos de compresión neural debe efectuarse descompresión de inmediato, por ejemplo en los niños, hay que estar muy pendientes de la vista ya que un canal óptico estrecho podría no acomodar al nervio óptico que va creciendo. El manejo de la anemia tiene que ser muy cuidadoso, sobre todo teniendo en cuenta que se deberán efectuar múltiples transfusiones. El tratamiento adecuado de las fracturas exige, habilidad e ingenio del ortopedista, para reparar estas estructuras que literalmente parecen gis (L. *gypsum* = yeso) mojado. En algunos casos ha habido mejoría después de trasplante de la médula ósea, quizá por diferenciación de algunas células en osteoclastos, igualmente se han logrado ciertos beneficios con interferón.

Acondroplasia.

Se presenta entre 1 a 25,000 hasta 1 en 40,000 nacimientos. Este tipo de *enanismo* (L. *nanus*) es de la variedad rizomélica, con acortamiento de las extremidades y un tronco *casi* normal. El único gene con el que se ha asociado es el FGFR3.

Cursan con tal disminución en la capacidad de ejercicio, que incluso se refleja en ocasiones con limitaciones cotidianas. Existe tendencia al aumento excesivo de peso.

Además de las alteraciones en extremidades y tórax, la cabeza es grande siendo evidentes la protuberancia frontal e hipoplasia de la porción media de la cara. A menudo hay en la niñez, hipotonía y retardo en la adquisición de habilidades motoras. La inteligencia y la sobrevida son normales, sin embargo llegan a presentar compresión de la médula espinal y obstrucción de vías aéreas, lo que incrementa el riesgo de muerte temprana (7.5%), la obesidad agrava a tal grado los problemas de la columna vertebral, que incluso en su la edad adulta son el problema principal, manifestándose por compresión a nivel de L1-L4. Se han identificado algunos casos de muerte súbita después de los 40 o 50 años. A veces, los recién nacidos presentan hemorragias intracraneales ocasionadas por el parto vaginal de un producto con cabeza grande; también existen casos con hidrocefalia, otitis media y acantosis nigricans.

El diagnóstico es clínico y a base de rayos X. El manejo es atender durante la infancia a las posibles complicaciones ya señaladas, impedir la obesidad y de ser necesario, la descompresión del canal medular.

Se hereda como autosómica dominante. El 80% de los individuos acondroplásicos tienen padres normales, y es ocasionada por mutaciones "*de novo*" de los genes, en estos casos la pareja tiene muy poco riesgo de tener otro bebé con el problema. Un acondroplásico con una pareja normal, tiene el 50% de riesgo en

cada embarazo. En el caso de que ambos sean acondroplásicos, el riesgo de tener un producto con estatura normal es del 25%, de tener uno con acondroplasia es del 50%, y de un producto con acondroplasia letal (homocigota) es del 25 %. Se pueden efectuar estudios moleculares para su detección prenatal.

Enfermedades generales del hueso.

Osteítis deformante.

Paget (1814-1899), además de demostrar por primera vez la triquinosis humana, describió tres enfermedades que llevan su nombre, dos malignas en la piel y el pezón y una ósea que es la *osteítis deformante*. Esta afecta sobre todo a pacientes mayores de 50 años y al parecer, en los últimos 20 años, su prevalencia ha descendido al 2%; muy ocasionalmente se llega a presentar en pacientes menores de 40. Se trata de una alteración ósea no metabólica tan frecuente, que sólo le gana la osteoporosis. A 130 años de la descripción original, no se sabe mucho más de lo que Paget describió en su tiempo, sin embargo con las posibilidades de una visión sanitaria global, pareciera ser que se encuentran más casos, además del Reino Unido, en las viejas colonias inglesas, siendo raros en Asia y no tan frecuentes en la Europa continental.

Aún se desconoce la etiología, sin embargo se ha descrito la posibilidad de que haya alguna influencia viral, y como en otros tantos padecimientos, se considera actualmente la posibilidad de predisposición genética, habiéndose identificado una mutación recurrente (P392L) en el gen SQSTM1 de cromosoma 5; sin embargo aún no se dice la última palabra en relación a esta posible etiología aunque parece ser, que en aquellos casos en los que se identifica el SQSTM1, las manifestaciones clínicas son más serias. Igualmente se ha sugerido que los precursores de los osteoclastos tienen una marcada sensibilidad a $1.25 (\text{OH})_2$ Vitamina D3.

La mayoría de las veces afecta a varios huesos pero en ocasiones sólo a uno. La alteración inicia con la reabsorción del hueso normal por los osteoclastos, seguida de la respuesta obvia de los osteoblastos que es la regeneración, sólo que el tejido óseo de neo formación es como un tejido defectuoso, burdo e hipervascular. Afecta a ambos huesos corticales los que se van haciendo progresivamente más gruesos, estableciéndose una línea de demarcación poco definida y adyacente al hueso esponjoso, con trabéculas muy desordenadas, que reemplazan a la estructura normal, dando al microscopio un patrón en mosaico. En consecuencia, el hueso recién formado ocupa mucho más espacio, pero es francamente ineficiente, y dado que tiene un volumen mayor, a pesar de que hay una franca mineralización ésta no alcanza a cubrir toda la superficie, por la que se encuentran zonas de osteoide no mineralizado con el consiguiente riesgo de fractura. Este proceso no balanceado, ocasiona deformidades óseas, debilidad estructural, y alteración en la biomecánica de las articulaciones, lo que a veces hace difícil la reparación quirúrgica.

La mayoría de los casos se descubren accidentalmente y cuando se interrogan los enfermos refieren engrosamiento de los huesos, verbigracia el hecho de que los sombreros o las gorras ya no les “quedan”. Algunas veces hay dolor en los huesos de carga lo que es un dato de deformidad, además dado que el hueso de neo formación

es más débil, se va “doblando” por el peso, resultando un arqueado característico sobre todo de los de la extremidad inferior. Además de engrosamiento óseo, no hay datos específicos de la enfermedad. Las zonas hipervasculares, funcionalmente actúan como fistulas arterio-venosas y por ello llegan a producir insuficiencia cardíaca. No es infrecuente que la primera manifestación sea una fractura, y dado que tiene distribución asimétrica, se ven más afectados además del fémur y la tibia, la pelvis y la columna lumbar. El aplanamiento de la base del cráneo, así como las lesiones de la columna y el oído medio, ocasionan algunas alteraciones neurológicas. No existe una asociación directa con tumores de los huesos, pero no es imposible que estas puedan cursar con la osteítis. Se ha logrado establecer la relación de la osteítis deformante, con miopatía hereditaria de inclusión y demencia fronto-temporal, así como con mutaciones de la proteína que contiene velosina en el cromosoma 9p13-p12.

El diagnóstico se hace a base de técnicas de imagenología, y aunque no existe una prueba de laboratorio específica, la fosfatasa alcalina, que es un marcador de gran actividad ósea, permite evaluar los progresos del tratamiento. Un dato muy característico que proporcionan los RX y la tomografía computada es la identificación de *osteoporosis circumscripta*.

El tratamiento, evidentemente debe ir dirigido a inhibir la reabsorción ósea de los osteoclastos, y para ello se han empleado bifosfatos los que han dado los mejores resultados, calcitonina sintética de salmón, nitrato de galio y mitramicina.

Las opciones quirúrgicas, incluyen osteotomía para corregir la deformidad de los huesos largos, y artroplastía para mejorar la alteración mecánica de las articulaciones. Desde luego el cirujano debe tener en cuenta que estos enfermos están propensos a complicaciones quirúrgicas como la pérdida de sangre y la formación heterotrófica de hueso. Es indispensable tener un muy buen diagnóstico preoperatorio, y claro una mejor estrategia, para que el resultado de la intervención se prolongue a largo plazo.

Osteoporosis.

Es un problema de salud pública, que se incrementa día a día a medida que la población es más longeva. Se trata de una alteración esquelética, caracterizada por los cambios en la fortaleza ósea, lo que predispone a fracturas de la pelvis, la columna y otras zonas del esqueleto. Muchos de los factores asociados con estas, son MMO baja, alteraciones hormonales, empleo de ciertas drogas como los glucocorticoides, fumar, poca actividad física, baja ingesta de calcio y vitamina D, raza, corta estatura e historia personal o familiar de fracturas.

La frecuencia anual de fracturas por “osteoporosis”, llega a varios millones en el mundo, siendo particularmente grave la de la pelvis ya que muere una de cada cinco personas que les padecen, un tercio requieren atención permanente después de su alta hospitalaria, y sólo menos de un tercio, llegan a recuperar la actividad física previa al accidente. Los casos de fracturas vertebrales, la frecuencia del dolor, pérdida de altura, sifosis, incapacidad y muerte, también son invalidantes. Las fracturas en el tórax se asocian a enfermedad pulmonar restrictiva, además de problemas digestivos por fracturas lumbares como constipación, dolor abdominal,

reducción del apetito y mala ingesta de alimentos. El dolor, las limitaciones físicas y los cambios cosméticos ocasionan problemas psicológicos, serios entre los que se incluye depresión, pérdida de la autoestima, ansiedad, miedo, enojo y relaciones interpersonales tensas.

La osteoporosis resulta de un grupo heterogéneo de mecanismos anormales, que se caracterizan biológicamente por la pérdida neta de hueso, lo que termina en la disminución del mineralizado, *sin* reducción de la proporción hueso-mineral-matriz orgánica, como sucede en la osteomalacia. Por lo tanto se trata de una *disminución de la cantidad total de hueso*. El osteoide se aprecia normal, pero disminuye el espesor de la corteza así como el número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso. Las placas trabeculares tienen más perforaciones y se reduce la conectividad intertrabecular, dato estructural que en condiciones normales es importantísimo, porque determina el grado de respuesta a la compresión y por ende la absorción de energía del hueso y su resistencia a las fracturas. La pérdida ósea afecta tanto al hueso compacto como al esponjoso, predominado esta última en la osteoporosis posmenopáusica.

Después de la tercer década de la vida empieza una pérdida neta de hueso del 0.3% al 0.5% al año. Esto se acelera en las mujeres al inicio de la menopausia, aumentando hasta en 10 veces más, de tal manera que durante los primeros 5 a 7 años pierden hueso a una velocidad del 3% al 5% al año. En hombres y mujeres mayores de 70 años, la pérdida no es tan importante como lo es la disminución de la síntesis, a pesar de que el tejido este estable y la actividad osteoclastica no se encuentre particularmente aumentada; lo que produce la alteración es la *disminución* de la formación de hueso nuevo.

No obstante, que los osteoblastos y osteoclastos están bajo el control sistémico de hormonas y citoquinas, así como factores locales, tales como la HPT, calcitonina y 1,25-dehidroxi vitamina D3, y que cualquier desajuste en ellos repercute en la calidad del esqueleto, la deficiencia de estrógenos es la causa más evidente de la pérdida acelerada.

La actividad física y la obesidad aumentan la masa ósea, disminuyendo en la inmovilización, de hecho los pacientes tienden a ser delgados y con poca masa muscular.

Pareciera ser que se pueden, en relación a la edad, identificar dos subtipos de la osteoporosis. El tipo I que se presenta en hombres y mujeres hipogonadales que son más jóvenes y el tipo II asociado al proceso de envejecimiento.

La producción endógena excesiva de glucocorticoides, o su administración terapéutica, inhibe la función de los osteoblastos y aumenta la sensibilidad a la HPT. Dado que su acción ocasiona cambios secundarios en el balance de calcio, estos se pueden bloquear por la administración de calcio y suplementos de vitamina D, así como por la de bis fosfatos.

Desde luego, no todos los que tienen una masa ósea baja van a fracturarse. La calidad del hueso se mide por la densitometría ósea que ayuda a predecir el riesgo, sin embargo sin biopsia del mismo, es imposible definirla, ya que el estudio histológico si refleja su grado de conectividad lo que es un factor determinante de su fortaleza.

No hay que olvidar que los ancianos, a pesar de tener huesos no tan malos, tienden a caerse, y esto se debe a que a menudo tienen pobre coordinación, visión alterada, debilidad muscular o ingieren medicamentos como hipnóticos o sedantes, lo que altera el sensorio.

La osteoporosis se puede presentar como un problema primario o secundario a otras enfermedades. La primaria es por “involución”, es un padecimiento de los viejos, sobre todo de las mujeres ancianas. La secundaria se ocasiona por problemas endócrinos, enfermedades inflamatorias sistémicas, problemas metabólicos y varias enfermedades crónicas. Entre las endócrinas se encuentra el hipertiroidismo (por enfermedad de la glándula o iatrogénico), entre las inflamatorias, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso. Se trata de un efecto secundario de algunos medicamentos como el metotrexate, heparina, antiepilépticos y los ya mencionados glucocorticoides. Entre algunas enfermedades a las que se suma, se encuentran diabetes mellitus, enfermedad pulmonar restrictiva y alcoholismo.

Las principales manifestaciones clínicas de la osteoporosis, son las fracturas, dolor y deformidad. El dato más constante entre la población senil, es la disminución generalmente asintomática de la estatura. El esqueleto axial es el más comprometido, afectando predominantemente a las vértebras torácicas inferiores y a las lumbares, dato importante porque si se encuentra una fractura en las torácicas altas o cervicales debe descartarse malignidad. El hueso osteoporótico se rompe tan fácilmente, que a veces un episodio de tos o un movimiento súbito, basta para lesionarlo, no se diga un abrazo fuerte o un brinco moderado. El dolor de estas fracturas no siempre es muy intenso, y a veces desaparece espontáneamente semanas o meses después. Curiosamente, a partir de la primera, se presentan más en un lapso de varios años, dando la impresión de que “de repente”, los huesos se empiezan a romper. Una vez que hay lesión de la pelvis, el riesgo de muerte aumenta considerablemente dentro del primer año, ya sea por complicaciones de ella o del manejo quirúrgico, o porque el enfermo está tan debilitado que mueren por otras causas. La giba, la pérdida de estatura, y el abdomen protuberante, son por demás evidentes a la exploración física.

La confirmación del diagnóstico, se hace por medio de la *histomorfometría* que permite apreciar en fragmentos de hueso, los parámetros de reabsorción, su formación y estructura y con los recursos electrónicos actuales, se puede conocer incluso la microarquitectura ósea, además de poder evaluar dinámicamente la formación de hueso, empleando tetraciclina como marcador. Desgraciadamente se trata de un método invasivo, y por ello se prefiere recurrir a marcadores bioquímicos que permiten tener una idea de la velocidad de reabsorción y formación. Entre estos se encuentra la fosfatasa alcalina sérica, la fosfatasa alcalina hueso-específica y la osteocalcina. Otros disponibles, son los marcadores urinarios como la pirinolina, los telopéptidos de la terminal N de la colágena tipo 1, y los telopéptidos de la terminal C de la colágena tipo 1. Desgraciadamente no reflejan la masa ósea, ni calidad del hueso, y tampoco permiten conocer el riesgo de fractura.

Las radiografías tradicionales, sólo permiten una evaluación semi cuantitativa de la masa del esqueleto, y dan poca información sobre el hueso trabecular, que es el metabólicamente más activo. La densitometría, es útil para determinar la densidad

mineral del radio distal, zona que se prefiere porque el área tiene predominantemente hueso cortical y algo de trabecular, que es por cierto menos activo metabólicamente que el de los cuerpos vertebrales o del cuello femoral. La técnica aunque útil, tiene el inconveniente que al emplear una sola fuente de fotones, el tejido blando llega a confundir los resultados. También se ha empleado la TAC.

Recientemente, para identificar a individuos con un mayor riesgo de fracturas, se ha popularizado la *absorciometría de energía dual*. Es una técnica barata, con mínima exposición a radiaciones, accesible y fácil de usar, que emplea radiografías de dos energías separadas, lo que permite analizar las diferencias entre el contenido mineral del hueso, y la densidad de los tejidos blandos adyacentes.

Para afinar el diagnóstico de osteoporosis, se deben excluir otros padecimientos que se llegan a asociar a ella. Por ello hay que solicitar perfiles amplios de laboratorio. La hipercalcemia, sugiere hiperparatiroidismo o metástasis óseas, la hipofosfatemia se encuentra habitualmente en la osteomalacia, y los niveles bajos de 25(OH) D3 sugieren hipovitaminosis D ya sea por mala absorción, nula exposición al sol o dieta inadecuada. La HPT puede estar elevada en casos de hiperparatiroidismo secundario, como sucede en casos en los que los responsables de la pérdida de hueso, son los glucocorticoides.

El manejo de la osteoporosis va encaminado a prevenir fracturas, disminuir el dolor y a mantener la función.

Para la prevención se emplean medicamentos que disminuyen la reabsorción ocasionada por los osteoclastos (terapéutica antireabsorción), aunque hay que recordar que en el problema que afecta a sujetos mayores de los 60 o 70 años, el problema es más debido a la disminución de la actividad de los osteoblastos, en cuyo caso se puede estimular su actividad con HPT, fluoruro de sodio o andrógenos.

Los medicamentos antiabsorción son el calcio, Vitamina D, y en la mujer sustitución hormonal con estrógenos y calcitonina. Sin embargo los más eficaces son los bis fosfatos, análogos sintéticos del pirofosfato, una sustancia natural que, una vez administrados por vía oral o intravenosa, se une firmemente a los cristales de hidroxapatita de los huesos. Durante la reabsorción ósea, los bis fosfatos que están unidos a los cristales, se liberan y de inmediato son tomados por los osteoclastos inhibiendo con ello su función de reabsorción ósea. Una vez que las superficies del hueso se han impregnado con ellos, tienen menos capacidad de permitir la unión y la activación de los osteoclastos que continúan llegando.

El tratamiento con alendronato, risedronato o alendronato, los llamados bisfosfatos de tercera generación, ha permitido la reducción de las fracturas tanto de las vértebras como de otros huesos como la pelvis y el antebrazo, a través de muchos años de tratamiento continuo. Incluso existe alguna evidencia de que la masa ósea sigue mejorando. Desgraciadamente, como con todo, existen ciertos riesgos, como es el caso de la inhibición de la mineralización, problema que se ha resuelto con esquemas de administración intermitente.

Es evidente que cada día será más serio el crecimiento de la población senil, y entre ellos el de la osteoporosis que impondrá una tremenda demanda no sólo sobre los servicios de atención médica, sino de naturaleza social e incluso de equipamiento urbano. Lo primero, es retardar hasta donde sean posibles sus

efectos, con ejercicio y suplementos de calcio y vitamina D. A ello deberá seguir la intervención farmacológica con bisfosfatos, moduladores de receptores de estrógenos, calcitonina, etc.

Triada de la mujer atleta.

En algunas ocasiones, el deseo de algunas mujeres a ser exitosas en actividades deportivas le lleva a desarrollar una tirada compuesta de malos hábitos alimentarios, disfunción menstrual y baja densidad ósea.

En la búsqueda de mantener bajo su peso, la atleta se pone a dieta, restringiendo su ingesta energética con lo que pierde peso de manera patológica y le ocasiona disfunción menstrual, seguida de disminución de la densidad de su esqueleto. En relación a esto último, se ha encontrado que entre el 22% y el 50% de un grupo de mujeres atletas presentan diferentes grados de osteopenia aunque tienen una prevalencia baja de osteoporosis, a pesar de tener en general más densidad ósea, pero no de manera generalizada sino en sitios específicos del esqueleto de acuerdo al deporte que practican. Así por ejemplo quienes practican el básquetbol, la gimnasia, y el squash, tienen más densidad ósea que los que corren o nadan, sin embargo cuando tienen problemas menstruales, se encuentra por debajo de sus colegas que no los tienen. La explicación es que en el estado de hipoestrogenismo, la mujer atleta tiene su reabsorción ósea más acelerada porque no hay supresión de la actividad osteoclastica. Sin embargo parece ser que no es sólo eso, ya que en algunas atletas hay baja densidad ósea y mala nutrición por sus hábitos alterados, pero sin trastornos menstruales. En otro grupo, con estrógenos bajos y mala dieta, la masa ósea no regresa a lo normal con la sola administración de hormonales.

Aunque aún no es posible entender con precisión estas circunstancias, lo más probable es que la baja disponibilidad de energía es la responsable de este problema.

Raquitismo y Osteomalacia.

Vitamina D.

En 1754, Lind (1716-1794) demostró que el escorbuto era una enfermedad carencial, al eliminarlo de entre los marinos británicos introduciendo el consumo del jugo de cítricos en los barcos de guerra. Hopkins (1861-1947, [Nobel 1929]) evidenció el hecho de que la dieta normal no se basa únicamente en proteínas, grasas y carbohidratos, sino que se requieren para el crecimiento y la salud, de otros compuestos esenciales. En 1912 Funk, pensando que esas sustancias necesarias para prevenir escorbuto, pelagra, beriberi y raquitismo, eran aminas, las llamó en inglés *vital amines* o aminas vitales, pero al descubrirse que no todas lo son, se modificó el término en inglés *vitamins*, sin embargo en español quedó igual, es decir vitaminas. En 1922, McCollum aisló del aceite de bacalao un nutriente esencial efectivo contra el raquitismo, y dado que ya se conocían las vitaminas A, B y C, le llamó vitamina D término que en la actualidad se refiere específicamente a sus dos *precursores biológicamente inertes*, la vitamina D3 o colecalciferol, y la que se encuentra en las plantas, vitamina D2 o ergocalciferol.

La "Vit D3", se produce foto-químicamente por acción de la RUV, en el estrato basal y espinoso de la epidermis del humano, en donde se encuentran las concentraciones más altas de su precursor el 7-dehidrocolesterol. El 7-dehidrocolesterol, absorbe bien a luz solar en las longitudes de onda entre 270 y 320 nm y por ende la producción de Vit D3 depende de la cantidad y la cualidad de la radiación UV. La melanina actúa como filtro, por ello para producir sus requerimientos, los de piel oscura se tienen que exponer por más tiempo a la radiación solar que los de tez blanca.

Además de la Vit D3 endógena, el humano tiene acceso a las Vit D 2 y 3 por la dieta, absorbiéndose por el intestino. Todas ellas son inactivas y requieren los procesos de hidroxilación en el hígado y los riñones para transformarse en el metabolito activo, que es la 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]₂ vit D), también llamado calcitriol, cuyos niveles séricos son relativamente bajos y muy bien regulados.

Este calcitriol, 1,25 (OH)₂ vit D o forma activa de la vitamina D, tiene la función fisiológica del mantener la homeostasis del calcio, y realmente se comporta como una hormona ya que se sintetiza lejos del sitio en donde actúa (hígado y riñones), se une a una proteína transportadora y es acarreada a través del torrente sanguíneo, hacia sus órganos blancos. Estructuralmente, en realidad es miembro de la súper familia de las hormonas esteroides, que incluye a los corticoides y a la hormona tiroidea. Sus receptores específicos (RVD) están localizados en el núcleo de las células en donde se expresan, encontrándose en cerebro, corazón, piel, gónadas, próstata y glándulas mamarias.

La activación de los RVD en el intestino, los huesos, los riñones y la glándula paratiroides, permite mantener los niveles séricos de calcio y fósforo y evidentemente conservar el contenido óseo, porque le proporciona a los osteoblastos los iones que requieren para sintetizar la matriz de colágena. Además tiene actividad sobre el sistema inmune y participa en la proliferación y diferenciación celular.

La deficiencia de Vit D ocasiona hiperparatiroidismo secundario ya que incrementa la secreción de HPT a niveles >65 pg/mL.

Para compensar la hipocalcemia resultante de la falta de síntesis cutánea o deficiente absorción intestinal, moviliza las reservas óseas y se pierde fósforo por la orina, situación que de no corregirse, finalmente lleva a que la matriz ósea no cuente con suficiente calcio y fosfato, y en consecuencia haya mala mineralización del osteoide lo que es la causa directa del raquitismo (¿Gr. *rhachitis* = anomalía del raquis?) en los niños, y la osteomalacia en los adultos.

Raquitismo.

Con mucha frecuencia se menciona que se trata de una enfermedad del pasado, lo que no es del todo real.

El principal problema es la reducción de la absorción intestinal del calcio, lo que impide mantener el balance positivo que el niño requiere para satisfacer las demandas de su esqueleto, que está en constante crecimiento. Debe entenderse que no se trata meramente de una deficiencia de Vit D, sino que también puede ser ocasionada por dietas francamente bajas en calcio.

Hay que pensar en el posible diagnóstico de raquitismo *nutricional*, en todo pequeño con atraso en su desarrollo y crecimiento, así como con anomalías ortopédicas.

Ya se mencionó, que los niveles adecuados de calcitriol dependen de la producción de la Vit D3 a nivel de la piel, o de la proveniente a través de la dieta y la absorción adecuada en el intestino. De hecho los niños más expuestos son los que tienen piel oscura, o que ni ellos ni su madre se exponen a la luz solar, como por ejemplo los emigrantes asiáticos a países nórdicos, o aquellos que sólo son alimentados con leche materna, que no ingieren alimentos (particularmente leche) fortificados, o que sean vegetarianos especialmente los vegan, quienes evitan todos los alimentos y productos de origen animal. El mecanismo sería semejante en los que tienen intolerancia a la lactosa.

Evidentemente los pelirrojos, que literalmente se queman con los rayos solares en vez de broncearse, son los que tienen menos riesgo de padecerle, ya que nada interfiere en la activación adecuada del 7-dehidrocolesterol.

Se presenta en los primeros dos años de la vida, manifestándose por baja estatura, deformidades óseas las cuales en los bebés son piernas arqueadas o genu varus, y en los mayorcitos genu valgus. Son evidentes las anomalías de la marcha y no es raro identificar fracturas en leña verde. Hay algunos datos clínicos de naturaleza sistémica, como la tetania o convulsiones por la hipocalcemia, la mayoría de las veces en menores de seis meses y en mayores, datos radiológicos como doblamiento de la diáfisis; además se reconoce el *rosario raquítrico* costochondral, retraso en el cierre de la fontanela anterior, tabes craneal o cráneo blando, anomalías dentales y la depresión horizontal a lo largo del borde inferior del tórax, que corresponde a la inserción costal del diafragma, lo que es muy típico del raquitismo bastante avanzado, conocido también como surco de Harrison (1776-1838).

El raquitismo se llega a generar por varios mecanismos.

La variedad *dependiente de Vit D* puede ser del tipo I, que es secundario a un defecto en el gene responsable de la producción renal de 25(OH) D3-I- -hidroxilasa, o del tipo II que se ocasiona por mutaciones en el receptor de la Vit D, y en consecuencia no responde al manejo con dicha vitamina, por lo que obviamente están elevados los niveles de calcitriol.

El resistente al tratamiento con Vit D o *raquitismo familiar hipofosfatémico*, se debe a mutaciones del gene regulador del fosfato localizado en el cromosoma X. La pérdida de fósforo en el túbulo contorneado proximal ocasiona hipofosfatemia, y los niveles de calcitriol son normales. La hipofosfatemia también puede ser secundaria a un defecto hereditario en la reabsorción renal de fósforo (raquitismo hipofosfatémico).

Algunos tumores malignos secretan ocasionalmente un factor que induce la pérdida de fosfato renal, o bloquea la producción de calcitriol, y se distinguen por hipofosfatemia, fosfaturia, calcitriol muy bajo y fosfatasa alcalina elevada además de las alteraciones óseas.

En casos de osteo-distrofia renal, el problema se produce por alteraciones en la regulación del calcio, el fósforo y la producción del calcitriol. Los síndromes de

mala absorción como la enfermedad celiaca y la fibrosis quística llegan a ocasionar deficiencia de Vit D. Algunos medicamentos entre los que se encuentran diuréticos de asa, glucocorticoides, antiepilépticos y antiácidos con aluminio, pueden ocasionar problemas con los niveles de calcio y fósforo por distintos mecanismos.

Además de la historia clínica y la exploración detenida en búsqueda de anomalías óseas, los exámenes de laboratorio deben incluir determinaciones de calcio total e ionizado, fósforo, fosfatasa alcalina, HPT, urea, nitrógeno, creatinina y *calcidiol*, con lo que se tiene una panorámica de estado de la Vit D, y que es preferible a las determinaciones del calcitriol, es decir la forma activa, porque este tiene una vida media corta y sus concentraciones son hasta 2000 veces menores que el calcidiol. Los hallazgos más comunes en la variedad nutricional, son la disminución del calcio y fósforo sérico, así como del calcidiol, calcitriol y calcio urinario; estando elevados la fosfatasa alcalina, la HPT y los niveles urinarios de fósforo.

El diagnóstico radiológico es clásico con las alteraciones de la diáfisis distal y la metafisis, con deformidades angulares en el brazo y las piernas, tórax deforme y a veces “cabeza cuadrada” cambios que se pueden confundir con sífilis congénita, osteogénesis imperfecta o lesiones por maltrato.

Se llegan a requerir correcciones quirúrgicas de las anomalías óseas, sin embargo esto se debe efectuar una vez que se haya corregido el aspecto nutricional, lo que se logra a base de exposición al sol y preparaciones de Vit D recomendándose 200 unidades internacionales por día. El calcitriol es el único que puede resolver la variedad dependiente de Vit D tipo I. El asociado a hipofosfatemia familiar debe manejarse con fósforo oral y calcitriol, mientras que el hipofosfatémico hereditario solo necesita fósforo oral.

Osteomalacia.

Así se llama al *raquitismo de los adultos*. Los huesos afectados son en consecuencia los que ya no crecen, sólo se remodelan permanentemente. En la osteomalacia, la característica fundamental del problema es la **acumulación de osteoide** con muy pobre mineralización. La cantidad total de hueso no difiere de la normal, sólo se aprecia mucho osteoide no mineralizado en las trabéculas óseas del endostio. Afecta a personas mayores, y sin duda es un problema difícil en sitios en donde por razones religiosas o de costumbre, además de dietas estrictas, se prohíbe la exposición al sol.

Se presenta con datos clínicos inespecíficos como dolor en la columna lumbar, piernas, brazos y costillas que no se irradia, habitualmente simétrico y con molestia al palpar los huesos comprometidos. En ocasiones existe debilidad muscular y dificultad para subir escalones. La mialgia obliga a una peculiar marcha antiálgica.

A los RX, se evidencia disminución en la densidad ósea y trabéculas mal definidas. Un dato muy específico del problema son las llamadas zonas de Looser (1877-1936) y/o de Milkman (1895-1951), que son bandas lúcidas en los huesos largos (y a veces planos como la escápula), que se presentan por insuficiente reparación de mini fracturas ocasionadas por la tracción muscular mecánica, las que no se mineralizan adecuadamente, en un hueso ya de por sí desmineralizado.

El clínico, debe tener en cuenta la posibilidad de deficiencia de Vit D en pacientes graves, hospitalizados por mucho tiempo que refieren mialgias y debilidad muscular, para lo que es conveniente efectuar determinaciones de 25-hidroxivitamina D, sobre todo si existe el antecedente de vivir solos, no salir a la calle y no tener quien les atienda.

En los portadores de problemas de absorción intestinal, sea por problemas médicos (esteatorrea de diversas causas), sometidos a procedimientos quirúrgicos como la gastrectomía o algunos procedimientos de cirugía bariátrica, así como a portadores de patología que afecte al túbulo contorneado proximal del nefrón, como el síndrome de Fanconi (1882-1979), deben considerados invariablemente como sujetos en alto riesgo de padecer osteomalacia.

En general la osteomalacia responde a la administración de entre 2000 a 4000 UI de Vit D durante 6 a 12 semanas, seguida de dosis de mantenimiento. Es muy conveniente revisar el estado psicosocial del sujeto y actuar en consecuencia, siendo indispensable que se asole un poco, y claro, que tenga acceso a dieta adecuada.

Se han descrito casos de tumores que inducen raquitismo u osteomalacia, dependiendo la edad del paciente. Estos casos, se caracterizan por cursar con hipofosfatemia, fosfaturia y las alteraciones óseas características ya descritas para ambas entidades. La fosfatasa alcalina se eleva, los niveles del 1.25-hidroxivitamina D pueden estar bajos para la hipofosfatemia, y en general todas las pruebas están mucho más alteradas que en los casos de raquitismo/osteomalacia por hipofosfatemia heredada, que como ya se mencionó se asocian al cromosoma X y son autosómicos dominantes.

Las fracturas y los problemas musculares son muy evidentes, y en la mayoría de las ocasiones los tumores se localizan en los huesos (50%) o en los tejidos blandos, incluyendo la piel (50%) apareciendo con más frecuencia en las extremidades inferiores o en la región cráneo-facial. Predominan los tumores mesenquimatosos y el 40% tienen un componente vascular muy acentuado, diagnosticándose con frecuencia hemangiopericitomas.

La mayoría son benignos, sin embargo se han reportado sarcomas malignos. Se considera que algunas de estas neoplasias secretan algún factor (es) que causa pérdida de fosfato por el riñón, y que probablemente este sea el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF)-23, un péptido con 251 amino ácidos, sin embargo no existe evidencia sólida en este momento de que en todos los casos este factor sea el responsable de la hipo fosfatemia.

La situación más característica, es la desaparición del cuadro en cuanto se remueven los tumores en cuestión, cosa que no siempre es tan fácil, porque a veces es pequeño y está oculto lo que hace difícil su localización.

Las alteraciones óseas, se han considerado como manifestaciones paraneoplásicas, llegándose a denominar también como “osteomalacia-raquitismo oncogénicos”.

Actualmente se considera que la deficiencia de Vit D, también se asocia a diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y algunos tumores malignos. No está por demás recomendar, que en los exámenes de rutina, se vigilen de vez en cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D.

La también llamada enfermedad de Barlow (1845-1945) o la de los niños de Chedale (1836-1910, no es un hallazgo raro para los antropólogos que estudian osamentas o momias con más de 3000 años de edad; fue referido por los egipcios en 1550 AC, y por Hipócrates (c. 460 AC—c. 380 AC). En la edad media se empleaba el término *scorbutus* quizá proveniente del alemán *schorbu* k cuyo significado etimológico es “*la enfermedad que rompe al abdomen*”, haciendo probablemente referencia a la súbita dehiscencia, en casos severos, de las viejas heridas abdominales ya cicatrizadas por muchos años.

Vasco da Gama le describió en 1498, refiriéndose a la mejoría de su tripulación al ingerir naranjas. En 1650, Glisson (1597-1667) además de estudiar la anatomía del hígado, describió la asociación del raquitismo con el escorbuto en niños del Londres de mediados del siglo XVII. En 1747 Lind diseñó lo que hoy se considera como el primer experimento clínico controlado comparando grupos poblacionales, ya que durante un viaje por mar, les proporcionó diariamente a algunos marineros británicos dos naranjas y un limón además de las raciones habituales, mientras que los demás continuaron tomando vinagre, sidra, y ácido sulfúrico, que era lo que el Almirantazgo inglés recomendaba en aquel entonces para prevenir el problema. La evidencia del efecto de los cítricos fue contundente, acuñándose poco después el término “anti-escorbútico” para denominar a cualquier alimento, jugo o infusión que lo previniera o curara. Si bien se lograron disminuir los casos navales, en acontecimientos sobre tierra firme como la guerras, expediciones o aventuras, no dejó de ser una causa de muerte bastante frecuente, siendo muy ilustrativo lo repetitivo del problema entre lactantes de clases acomodadas, a los que a finales del siglo XIX y principios del XX, se les alimentaba con leche condensada o evaporada.

En 1937 se le otorgó el premio Nobel en medicina a Szent-Györgyi (1893-1986) por aislar a la Vitamina C y demostrar su estructura química; le llamó ácido ascórbico (*a-scorbutus*= anti-escorbuto).

Vitamina C.

La participación del L-ascorbato, es fundamental para que se lleven a cabo las reacciones metabólicas esenciales, en todos los animales y plantas y es producido internamente por la gran mayoría de ellos pero **no** todos, por ello es un **nutriente esencial** para los que no lo producen como los primates y algunas otras especies menores, que deben obtenerlo de sus dietas.

En el humano es un anti oxidante efectivo, y actúa como un donador de electrones para ocho enzimas diferentes de las cuales tres participan en la hidroxilación de la colágena, añadiendo grupos hidroxilo a las moléculas de la prolina y la lisina, con lo que completa su estructura rígida y estable. Cualquier anomalía por la poca calidad de la lámina basal, afecta la integridad vascular, por los cambios en la media, la adventicia y el tejido conectivo circundante, lo que resulta en edema perivascular, abombamiento endotelial, y extravasación de los eritrocitos.

El ácido ascórbico, también actúa como un cofactor en el metabolismo de la tirosina y en la síntesis de carnitina, norepinefrina, y hormonas pépticas. Promueve

la absorción de hierro por el intestino y en su actividad como antioxidante reduce los radicales libres dañinos.

Escorbuto

El humano no produce ni almacena Vitamina C, por lo que para sintetizar colágena de calidad, está obligado a consumirlo en su dieta, y por ello es que los efectos de su ausencia se hacen evidentes de inmediato en la piel, cartílago, dentina, hueso y los vasos capilares, haciéndose más notables en los tejidos que están creciendo, de ahí que afecte tanto a los huesos de los niños.

Un síntoma universal de los pacientes con escorbuto, es el dolor literalmente en todos sus huesos, pero exagerado en las extremidades y la región sacra, lo que obliga a la inmovilidad, tanto que se le ha llegado a considerar como una parálisis. La tos, el estornudo, o simplemente el intentar una inspiración forzada, son suficientes para ocasionar mucho sufrimiento. Esto se debe a hemorragias intramusculares y subperiósticas. No son raras las hemartrosis asociándose a la osteolisis del hueso vecino.

En los niños, estos daños se presentan en el extremo de la diáfisis y el cartílago de crecimiento. Los osteoblastos no pueden sintetizar la matriz ósea (osteóide), lo que impide la osificación endocondral. La calcificación de la placa de crecimiento continúa por lo que se engruesa y no llegan los capilares. El hueso preexistente osteopénico, se torna frágil y se reabsorbe, lo que ocasiona fracturas microscópicas en las espículas de la zona; el periostio se afloja, y se presenta la típica hemorragia subperióstica en los extremos de los huesos largos, pudiéndose palpar el hematoma que es muy doloroso en la fase aguda.

El *rosario escorbútico* es un hallazgo frecuente, y de distingue de el del raquitismo, en que es más angular y con un reborde en la unión costocondral, el esternón está deprimido. Por medio de los RX, en las fase inicial se demuestra que la corteza de hace delgada y se atrofia la estructura trabecular dando la impresión de vidrio esmerilado. Se aprecia una zona de calcificación provisional, más densa y amplia (línea blanca) y la epífisis también se adelgaza demostrándose el llamado signo de la “esquina”. El área de microfracturas puede colapsarse y con ello el cartílago calcificado impactarse en la diáfisis.

La dentina es deficiente, hay hemorragia de las encías y por compromiso alveolar, se caen los dientes. Otros hallazgos son la resequedad de la piel, se desarrolla hiperqueratosis folicular lo que le hace rasposa, demostrándose histológicamente, en los folículos pilosos, gran cantidad de queratina blanduzca, apareciendo después alrededor de ellos eritema ocasionado por una gran proliferación capilar. Entre las zonas azules rojizas, se encuentran algunas manchas lívidas y hemorragia perifolicular. En algunas ocasiones particularmente en las extremidades inferiores, las hemorragias cutáneas son ostensibles al tacto ocasionando una “púrpura palpable” que se llega a confundir con lesiones debidas a vasculitis sistémica. En algunos casos la hemorragia es muy extensa y las equimosis en consecuencia son impresionantes, sobre todo en las piernas. No es excepcional identificar algunas hemorragias lineales subungüeales.

Las heridas previas de la piel se reblandecen, se hacen delgadas y llegan a abrirse a pesar de haber estado cicatrizadas por muchos años, ejemplo de ello son rasguños en las piernas en donde aparecen úlceras, existiendo muy poca resistencia a las infecciones. La piel es tan débil que un simple roce puede ocasionar hematomas o incluso ruptura. Intentar una intervención quirúrgica planeada habiendo omitido un cuadro semejante, sería literalmente catastrófico.

Actualmente han disminuido los casos de escorbuto, pero hay que tener presente que el riesgo de padecerlo en situaciones de aislamiento, hambruna, conflicto social, o incluso entre aquellos con dietas inadecuadas; nunca va a desaparecer y sin duda se presentará en niños y adultos con deficiencia crónica de vitamina C. Estos últimos y las víctimas pasivas de las guerras, los pobres, los viejos (solteros y viudos), los dementes y los alcohólicos, son los que están en mayor riesgo, sin embargo algunos jóvenes y pudientes, se ponen en peligro al someterse a dietas caprichosas o “de moda”. La prevalencia de deficiencia de la vitamina C se considera que es hasta de un 16% en enfermos hospitalizados, sobre todo entre los que tienen antecedente de alcoholismo y tabaquismo. También se le ha descrito en pacientes sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante hepático.

Hueso y enfermedades endócrinas.

Metabolismo del calcio.

Normalmente, existe un balance entre la ingesta oral y la excreta urinaria del calcio. Casi la totalidad del que se ingiere se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal, ingresando 1 g. diariamente a través de las dietas promedio, del que pasan sólo 150 mg al torrente sanguíneo. El hueso almacena el 99% del total del calcio corporal que es de entre 1 kg y 1.3 kg encontrándose principalmente como hidroxapatita. Menos del 1% de ese calcio se intercambia con el líquido extracelular y las células casi no lo almacenan. Aproximadamente, como parte del remodelado del esqueleto, se intercambian entre el hueso y el líquido extracelular de unos 150 mg a 200 mg de calcio. En los adultos, en condiciones basales, existe un equilibrio por lo que el balance es neutro, sin embargo este varía de acuerdo a cambios metabólicos, mecanismo que es mediado hormonalmente.

Varias son las hormonas que actúan directamente sobre el tejido óseo.

En ausencia de la HPT y la Vit D, caen los niveles de calcio sérico, siendo clave la primera para su sostenimiento ya que se secreta en respuesta a la concentración plasmática deteniéndose en cuanto su cifra se eleva. Las células paratiroideas, responden a los niveles bajos de calcio por medio del **receptor sensible a calcio** (RSCa) aumentando la producción de HPT, lo que a su vez estimula la actividad osteoclastica, la que resulta en la reabsorción de hueso con la consecuente liberación a la circulación del calcio y fósforo; también a nivel renal estimula, la absorción tubular con su consiguiente disminución en la orina. En cuanto al fosfato, inhibe su reabsorción, lo que resulta en la elevación del calcio y su baja en el plasma. La HPT, a través de mecanismos enzimáticos renales, también tiene un efecto sobre el precursor de la Vit D, acelerando su conversión a calcitriol. Esto, más la función propia de la Vit D de activar el

mecanismo de absorción intestinal del calcio, reestablece los niveles y la HPT vuelve a lo normal.

Los niveles de la *calcitonina*, producida por la células “C” de la glándula tiroides, se incrementan cuando aumentan los del calcio iónico sérico y bajan cuando el ión lo hace. Se sabe que los osteoclastos tienen receptores específicos para esta hormona que al parecer inhibe la reabsorción ósea. Aún no se conoce con certeza su función y no se ha podido identificar alguna alteración del esqueleto por ausencia o exceso de ella, sin embargo se le emplea para el manejo de la osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia. Parece ser que la deficiente secreción de calcitonina no tiene efecto negativo alguno sobre la masa ósea, ni tampoco su exceso, como sucede en pacientes con problemas de biosíntesis de la hormona tiroidea, ya que en ellos no existe cambio en la densidad mineral ósea (DMO).

La *hipercalcemia* se define como el incremento del calcio ionizado >2.7 mEq/L o el sérico >10.5 mg/dL. Los enfermos están asintomáticos mientras no llegue a 12 mg/dL., una vez que se rebasa esta cifra, los efectos son muy variados y los síntomas abarcan muchos sistemas, siendo más evidentes las manifestaciones neurológicas y las cardiovasculares. Los enfermos suelen tener alterado su nivel de conciencia, o estar francamente en coma, confusos, irritables, atáxicos, deprimidos e incluso con hiporeflexia e hipotonía. La hipertensión es frecuente. En el electrocardiograma se aprecia acortamiento del segmento QT, onda T amplia y depresión del segmento ST, acompañándose de bradicardia. Así mismo se suele referir náusea, constipación, dolor abdominal, vómito y en ocasiones pancreatitis. La poliuria es característica ya que los riñones tratan de excretar la sobre carga de calcio, ocasionando deshidratación e hipotensión. Tradicionalmente se ha enseñado que son datos típicos “las piedras renales, los huesos alterados y los quejidos de los enfermos”. Hay que tener siempre en mente, que ante un caso de estos, la primeras dos consideraciones diagnósticas deben incluir hiperparatiroidismo y metástasis óseas. Otras más son sarcoidosis, hipertiroidismo, mieloma múltiple, e intoxicación con vitaminas A y D.

La *hipocalcemia* se define como la baja del calcio ionizado <2.0 mEq/l o el sérico <8.5 mg/dL, con cifras corregidas de albúmina sérica. Los síntomas dependen en gran medida de la rapidez con la que se instala la enfermedad.

En el hiperparatiroidismo clínico, los huesos muestran los resultados de una marcada actividad osteoclastica, la que ocasiona reabsorción ósea y reemplazo con tejido fibroso, lo que produce la llamada *osteítis fibrosa quística* (enfermedad ósea de von Recklinghausen [1833-1910]) en la que se compromete mucho el hueso cortical y la lámina dura de los dientes.

La biopsia de hueso muestra destrucción ósea y formación de hueso nuevo, formación de quistes y los llamados *tumores cafés*, como se llama a las áreas de hemorragia con células gigantes, lesiones que llegan a ser múltiples y claro, no son raras las fracturas. Es frecuente que las primeras zonas afectadas se encuentran en la mandíbula, particularmente en los alvéolos, así como en las falanges de las manos las que dan una imagen radiológica muy típica. Afortunadamente, parece ser que los casos con este cuadro clínico han disminuido considerablemente, porque actualmente, gracias a los recursos actuales de laboratorio, el diagnóstico

de hiperparatiroidismo se efectúa antes que se llegue a ese extremo, sin embargo **si existen**, y a veces pensando en que son presentaciones raras, las lesiones se llegan a confundir radiológicamente con metástasis, cuando en realidad son tumores café. En la mayoría de los pacientes, las lesiones desaparecen al eliminar la hipercalcemia.

La “nueva” enfermedad ósea del hiperparatiroidismo, no llega a las manifestaciones clínicas y óseas tan aparatosas como las descritas previamente, ya que el diagnóstico se efectúa más en el laboratorio que con la clínica. No sólo eso sino que se han descrito variedades del HPT asintomático entre las que se incluye la normocalcémica con HPT elevada. Hoy se tiene más evidencia de que el mero exceso de HPT, se acompaña de cambios óseos imperceptibles clínicamente, que comprometen su estructura y minan su fortaleza mucho tiempo antes de que el paciente externe algún síntoma. La TAC periférica cuantitativa, ha demostrado en el hueso cortical y esponjoso, actividad catabólica con cambios bien identificados en la geometría cortical, en pacientes normocalcémicos con niveles altos de HPT, pero en los cuales en términos generales, se preservan las propiedades trabeculares. La densitometría también ha mostrado alteraciones que no se detectan por RX convencionales, e igualmente sucede con los hallazgos por medio de la absorciometría de energía dual.

En la *enfermedad renal crónica* (ERC), invariablemente se encuentra comprometido el metabolismo del calcio y en consecuencia el del fósforo, lo que no debe llamar la atención toda vez que los riñones sirven para mantener el calcio corporal total y el balance del fósforo, modulando las cantidades de ambos minerales a través de la excreción urinaria cotidiana. Ya se ha mencionado la síntesis renal de calcitriol, hormona que actúa sobre la gran variedad de tejidos en los que se expresa el RVD, por ello en la ERC se compromete la absorción intestinal de calcio, aumenta la HPT y evidentemente se modifica el metabolismo óseo. Algunas de las alteraciones se presentan en etapas relativamente tempranas del daño renal, otras lo hacen más tarde, cuando ya los enfermos requieren de soporte por algún procedimiento de diálisis; sin embargo los daños varían entre los pacientes, interviniendo algunos aspectos como el género, la raza y la patología renal original.

A medida que declina la función renal, disminuyen los niveles de la Vit D sérica, sin embargo pueden existir variaciones de acuerdo a la dieta que siga el enfermo, pero a medida que se acentúa el daño, siempre se encontrarán disminuidos sus niveles y desde luego los del calcio.

Para compensar la disminución de Vit D, la HPT se eleva modestamente desde los inicios de la ERC, estando bajos o normales los niveles de fósforo en esas etapas, llegándose a elevar hasta que se ha perdido el 80% o más de la función renal. La acidosis sistémica afecta la producción de calcitriol y la proteinuria disminuye la capacidad de su proteína transportadora.

En el ambiente metabólico tan descompuesto de la ERC, se incrementan *secundariamente* los niveles de HPT, por la hipocalcemia, el compromiso de la producción renal de calcitriol, la resistencia del esqueleto a la acción biológica de la HPT, así como la reducción de la expresión de los RVD y RSCa; además por falta de excreción renal hay hiperosfosfatemia.

Todo esto motiva a que las paratiroides presenten hiperplasia con crecimiento glandular, el que una vez establecido difícilmente disminuye o regresa al volumen previo, debido a que estas células tienen una velocidad de apoptosis extraordinariamente lenta. Con lo anterior, se entiende fácilmente el porqué de la hipercalcemia y el daño óseo de la ERC. La situación se agrava por el hecho peculiar de que se da una marcada reducción de la sensibilidad de los RSCa de las células paratiroides. Para hacer más catastrófico el escenario, la hiperfosfatemia agrava la hiperplasia del la GPT alterando la expresión de varios factores comprometidos en el control del ciclo y la proliferación celular.

Normalmente, como resultado de la remodelación ósea fisiológica, entran y salen entre 125 mg y 150 mg de fósforo del líquido extracelular, por lo que el balance es básicamente de cero si no existe alguna alteración metabólica. Sin embargo en los casos de ERC en los cuales ya se ha perdido el 20% de la función renal, la hiperfosfatemia se hace presente y es un hallazgo constante en los que se manejan con diálisis. Se le ha asociado desde hace años con calcificación anormal de los tejidos blandos, y actualmente no hay duda de su participación en las lesiones de esa naturaleza en los vasos, y otras alteraciones cardiovasculares, lo que en estos sujetos representa un riesgo independiente de muerte.

En el entorno descrito, es fácil de comprender el impacto que tienen sobre el hueso los cambios en los niveles del HPT, Vit D y fósforo. Evidentemente se trata de una enfermedad metabólica peculiar, la que no sólo está relacionada con la ERC, sino que se asocia a los propios efectos de las alternativas terapéuticas, como son los recursos de diálisis y de trasplante renal con esquemas de inmunosupresión.

La patología ha sido llamada *osteodistrofia renal* y constituye una causa mayor de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con ERC. Las causas son multifactoriales y a veces de controversia. Desde luego esto se explica porque el hueso *no es* un tejido estático y mantiene un permanente mecanismo de remoción y depósito de matriz nueva mineralizada, por así decirlo de entrada y salida, o sea de *intercambio* (turnover).

De acuerdo a los hallazgos histológicos se puede encontrar un primer grupo en donde predominan las lesiones por la acción de la HPT (osteítis fibrosa quística), un segundo de bajo intercambio con datos de osteomalacia y enfermedad ósea adinámica (EOA), el tercero se ha denominado osteodistrofia urémica mixta, que cursa con hiperparatiroidismo moderado y mala mineralización. En los tres grupos en el hueso se detectan depósitos de aluminio de diferente magnitud; todos los enfermos pueden pasar de uno a otro.

Desde 1982, se conoce una variedad de bajo intercambio asociada a depósitos de aluminio (¿intoxicación por líquidos de diálisis?). Inicialmente se le llamo enfermedad ósea aplástica a la que más tarde se denominó enfermedad ósea adinámica (EOA). Ahora sabemos, que en los pacientes en diálisis la EOA se distingue por una baja capacidad de neutralización de calcio, y en consecuencia inhabilidad para manejar cargas extras del mismo. Se asocia además con calcificación vascular y más riegos de fracturas y muerte. La EOA se caracteriza histológicamente por una disminución notable de los centros de remodelación, con marcada disminución de los osteoblastos y los osteoclastos, así como menor formación de hueso y

mineralización. En la estructura ósea, predominan las láminas con escasa fibrosis peritrabecular, y disminución de las superficies de mineralización lo que se hace evidente usando el marcado con tetraciclina.

En estos casos los niveles séricos de HPT son menores, los pacientes tienden a ser más viejos, con diabetes y están sometidos a diálisis peritoneal. Es posible que en su etiología intervenga un muy meticuloso (y quizá excesivo) tratamiento con Vit D, el uso de corticoides, una posible intoxicación con aluminio, así como niveles bajos de hormonas sexuales y tiroideas. En los sujetos en hemodiálisis, existe una variación llamada variante de la enfermedad ósea adinámica (VaEOA) en la cual la reabsorción osteoclastica se encuentra elevada. Es más frecuente en pacientes sometidos a paratiroidectomía.

En los niños, cuyos huesos están en desarrollo, existen deformidades óseas, y anomalías con alteración en las velocidades del crecimiento linear. Cuando se cursa con acidosis, hay deficiencia de Vit D, malnutrición proteico-calórica, y se encuentra un factor de crecimiento anormal semejante al de la insulina, todo lo que evidentemente complica la situación. La administración de calcitriol y la corrección de la acidosis mejoran la velocidad de crecimiento. En términos generales los niños no presentan hueso adinámico, pero se puede convertir en ello debido a la administración de dosis altas de calcitriol, lo que resulta en un serio retraso del crecimiento. En los casos de menores parece ser que la HPT alta, es la responsable de la enfermedad de alto intercambio. En fin, habrá que hacer la recomendación de no medir con los mismos parámetros a niños y adultos, ya que entre los esqueletos de ambos existen marcadas diferencias circunstanciales, no se diga con los ancianos.

Los cambios óseos sólo pueden ser valorados directamente por medio de la biopsia, pero desde luego tiene el inconveniente de lo invasivo del procedimiento. La biopsia es sin duda, el parámetro contra el que se deben comparar todos los demás métodos de imagen no invasivos y los estudios bioquímicos. Habitualmente la muestra se toma de la cresta iliaca, pero es indispensable establecer de inicio cuales son los parámetros normales de la misma, ya que hay influencias ambientales, de sitio de residencia, edad, raza y sexo, además la terminología de la descripción histomorfométrica debe ser estandarizada. En relación al laboratorio, se debe solicitar específicamente HPT 1-84 no la que tradicionalmente se ha considerado como "intacta" que tiene mucha de 7-84. Además se debe solicitar fosfatasa alcalina, pero idealmente debe ser la específica de hueso. Los estudios de imagen, serán los mismos que se han recomendado anteriormente para otras patologías, como la osteoporosis y osteomalacia.

Los métodos de sostenimiento también modifican las características óseas, y no se sabe cuales serán los cambios por las nuevas técnicas que se vayan introduciendo. Por ejemplo, la diálisis prolongada de seis días por semana se asocia a pérdida de fósforo el que se debe reemplazar. Se sabe que progresivamente se disminuye el contenido mineral, lo que se ha tratado de corregir con calcio en el dializado, pero no se conoce cual será el efecto a largo plazo.

Por otro lado se han incorporado nuevos recursos terapéuticos como lo son algunos análogos de la Vit D, con los que se pretende manipular la actividad de

las paratiroides, minimizando la toxicidad que puede darse por el incremento de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la Vit D convencional, pero no se sabe mucho sobre su efecto en la estructura ósea ni si tendrá algún impacto en la calcificación vascular ni si ocasionarán algún daño óseo independiente de HPT. Otras novedades terapéuticas son los fijadores de fósforo diseñados para atacar los depósitos extraesqueléticos de calcio y los agentes calcio-miméticos cuyo blanco es el receptor de calcio paratiroideo tratando con ello de eliminar el hiperparatiroidismo.

Cuando falla el manejo médico con bloqueadores de fosfato y la Vit D, la única forma de controlar el hiperparatiroidismo secundario es la paratiroidectomía, la cual no siempre es exitosa porque con frecuencia se asocia a recidivas. Algunas veces esto se debe a que el enfermo cursa con *paratiromatosis*, término con el que se describe la implantación múltiple de tejido paratiroideo extraglandular, localizado en el cuello y mediastino, los que se muestran como nódulos blanco-amarillentos, en los que predominan las células oxifílicas, sin mitosis, invasión vascular, pléomorfismo o necrosis, en pacientes sin cirugía del cuello previa, los cuales posiblemente se deban a hiperplasia de nidos minúsculos de células paratiroides que se quedaron ahí durante el desarrollo embrionario, las que al ser estimuladas por el ambiente de la insuficiencia renal crónica, desarrollaron hiperplasia y se volvieron prominentes. Evidentemente son enfermos muy graves, que presentan calcifilaxis, debilidad muscular, y fracturas múltiples. En ellos el manejo quirúrgico es casi siempre infructuoso, por que hay que echar mano de calcio-miméticos que eleven la sensibilidad de los RSCa en la GPT, y de los bisfosfatos.

En conclusión, la sobrevida de los pacientes con ERC ha permitido conocer padecimientos óseos relacionados no sólo con la evolución natural de la enfermedad, sino también aquellos asociados a los tratamientos disponibles. La osteodistrofia renal debe ser considerada como una enfermedad dinámica, cambiante de año a año y desde luego también variando se acuerdo a la modalidad terapéutica. Particularmente la EOA junto con la disminución de la capacidad del esqueleto para asimilar calcio, podría ser la causa de la calcificación extraósea, la que debe tratar de prevenirse y ser manejada adecuadamente.

La *calcifilaxis* es una alteración vascular casi siempre fatal, caracterizada por isquemia cutánea y necrosis debida a calcificación, fibroplasia de la íntima y trombosis de las arteriolas del panículo adiposo, también se le ha llamado *calcificación metastática* y la mayor parte de los casos, aunque no todos se dan en pacientes con ERC. Se le ha asociado a hiperparatiroidismo, al producto calcio-fósforo mayor de $70\text{mg}^2/\text{dL}^2$, diabetes mellitus, sexo femenino, obesidad, tratamiento con warfarina y deficiencia de las proteínas C y S. Varios enfermos llegan a presentarla sin afectación renal y con valores normales de calcio y fosfato. Actualmente se han identificado ciertos nexos entre la calcificación ósea y el problema vascular, pareciendo ser que en la mineralización extraesquelética intervienen ciertos factores citoquímicos indispensables para la reabsorción-absorción mineral del hueso. Los casos más graves de calcificación vascular se dan entre en los enfermos renales con sus diferentes expresiones químicas (niveles de HPT altos o bajos, osteodistrofia renal o EOA, etc.). Los niveles de aluminio sérico en los pacientes con calcifilaxis,

se han encontrado hasta cuatro veces más elevados que los controles, y parece ser que su depósito en el hueso está directamente relacionado con la gravedad de la calcificación arterial en las fases terminales de la ERC. Hasta hace algún tiempo la soluciones de diálisis con aluminio era la principal fuente del exceso corporal, actualmente ya no se emplean, pero otros medicamentos, como algunos antiácidos y analgésicos, así como ciertos alimentos entre los que se incluyen al pan de maíz, queso y pescado, tienen altos contenidos y pueden ser la fuente de la intoxicación. Desde luego, no cabe duda que los enfermos con ERC están en alto riesgo de padecer esta complicación, la que indudablemente es de origen multifactorial y tiene una alta mortalidad, ya que sólo el 45.8% de los pacientes en los que se diagnostica, llegan a sobrevivir más de un año.

Glándula tiroideas.

El *hipertiroidismo* aumenta el intercambio óseo y se reconoce como un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis y fracturas, incluso antes del primer año de la enfermedad, sin importar la severidad del mismo.

En el 71% de los enfermos con *tirotoxicosis* se demuestra por densitometría, franca disminución de la densidad ósea y de la absorciometría de energía dual. Además, se ha demostrado aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo. Hay que tener presente que aunque no muy frecuentemente, es posible que concurren hiperparatiroidismo y tirotoxicosis.

El estado hipermetabólico, ocasiona pérdida del tejido conectivo por catabolismo de las proteínas, existiendo además un aumento de la función de los osteoclastos que supera a los osteoblastos, lo que resulta en reabsorción ósea, sobre todo del hueso cortical, lo que ocasiona radiológicamente un patrón con estrías en la cortical, que es más evidente en los huesos tubulares de las manos y los pies (50%), en los que se aprecia una verdadera red de túneles. También hay reabsorción con pérdida de la densidad ósea en el cráneo, la pelvis, los huesos largos y la columna sobre todo en las regiones torácica y lumbar. Desde luego existe riesgo de fracturas, incluyendo al cuello femoral.

En los casos de hipertiroidismo subclínico la densidad ósea parece estar normal a pesar de que los marcadores de intercambio óseo como la fosfatasa alcalina y la osteocalcina están elevados. En hombres viejos con osteoporosis no está por demás revisar el perfil tiroideo.

Habitualmente, las alteraciones óseas mejoran cuando se reestablece el estado eutiroideo, y es conveniente considerar con osteopenia a todos los enfermos con el diagnóstico de tirotoxicosis e iniciar las medidas profilácticas correspondientes.

Existe un síndrome caracterizado por exoftalmos, mixedema y acropaquia (osteopatía hipertrófica), que se asocia a las complicaciones extratiroideas de los pacientes tratados por enfermedad de Graves. Es más común en las mujeres (3.4:1) y no se sabe que le ocasiona, aunque podría ser una manifestación de la naturaleza autoinmune de la enfermedad. Tampoco es muy frecuente, algunas series lo ubican hasta en el 1% y es precisamente *después* de la solución de la tirotoxicosis que se presenta esta periostitis diafisaria en los huesos del metacarpo, metatarso, y las

falanges proximales y medias y en este contexto, se le llama *acropaquia tiroidea*. El diagnóstico se hace a base de clínica y se confirma con RX y/o gamagrafía ósea.

Alteraciones óseas durante el embarazo y lactación.

Aunque estrictamente no se tratan de “enfermedades” endócrinas, es evidente que los cambios hormonales son extraordinarios para la madre, ya no se diga para el feto que depende de todo lo que ella le proporciona para que al nacimiento haya acumulado en su esqueleto unos 30 g de calcio, 80% del cual lo hace durante el último trimestre. La demanda se satisface porque la madre llega a duplicar la absorción intestinal principalmente por la acción del calcitriol.

Hay que tener siempre presente que durante el embarazo, el metabolismo mineral se orienta a la mineralización del hueso fetal, y que en el periodo de lactación es indispensable el suministro al lactante de suficiente calcio a través de la leche materna, toda vez que habitualmente es su única fuente de alimentación.

La adaptación materna al **embarazo**, forzosamente debe orientarse a ingerir más minerales, asegurar su absorción por el intestino, a movilizarle desde el hueso y ahorrarle limitando la pérdida renal. Todos estos procesos coordinados hormonalmente, habitualmente satisfacen las demandas tanto de la embarazada como del producto, con pérdidas transitorias del calcio óseo materno, sin detrimento de la calidad de su esqueleto. Sin embargo si la madre sufre de desnutrición y deficiencia de Vit D, la pérdida puede ser seria y resultar en fragilidad ósea.

Aunque faltan muchos datos sobre estos sucesos, ha quedado establecido que el calcio ionizado (que es la fracción fisiológicamente importante) permanece constante durante todo el embarazo. El hecho conocido de que el calcio sérico total disminuye, obedece realmente a la baja de albúmina, pero al no cambiar el “estimulador” natural de los RSCa, las células paratiroides no se activan y en consecuencia **no** existe ningún “hiperparatiroidismo fisiológico del embarazo”. Siempre que se este en duda o se planea algún estudio clínico, es indispensable que entre los exámenes de laboratorio se solicite calcio ionico.

El fósforo permanece normal durante los nueve meses.

Actualmente midiendo la HPT 1-84, se sabe que durante el primer trimestre sus niveles bajan hasta los límites normales inferiores, para después ir incrementándose hasta alcanzar los intermedios. Resumiendo, en una mujer bien nutrida, el calcio ionico es normal durante toda la preñez y cursa con niveles de HPT bajos pero normales a lo largo del primer trimestre.

Desde el inicio del embarazo las cifras de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se duplican, y así se mantienen hasta el término. Esto es con toda seguridad independiente de HPT porque se incrementan desde antes que los de HPT se eleven. En gran medida es producida por los riñones maternos aunque algo se origina en la placenta y los riñones del feto.

La calcitonina también se incrementa, produciéndose además de las células C tiroideas, en las C de la placenta y la mama. No se sabe en realidad con que objetivo fisiológico, aunque se ha postulado que podría tener algún efecto protector sobre el esqueleto materno evitando demasiada reabsorción de calcio.

La absorción de calcio a partir del intestino, se duplica durante el embarazo desde el inicio, seguramente con la finalidad de contar con reservas óseas para cuando llegue el momento de la máxima demanda fetal. La excreción urinaria de calcio en 24 horas se aumenta por la doceava semana, excediendo la cifra considerada como normal, sin embargo con el ayuno cae a cifras normales o bajas, lo que quiere decir que se trata de una *hipercalciuria por absorción*.

Se cuenta con pocos estudios en relación al calcio óseo durante la gestación, ya que no es fácil de obtener la biopsia que es el mejor de ellos, y claro, los estudios tradicionales para conocerlo con metodología de imagen no se pueden efectuar por el riesgo que corre el producto. Desprendiéndose muy indirectamente de los cambios a la alza en los marcadores óseos y aceptando sus limitaciones, se podría decir que el intercambio óseo se incrementa a partir de la décima semana de gravidez a pesar de que en ese momento exista relativamente poca transferencia de calcio madre-feto, comparada con lo que sucede en el tercer trimestre. Lo que llama la atención es que una vez que se llega a los niveles más altos a las 10 semanas, permanecerán sin cambio hasta el término, cuando lo esperado sería que se fueran incrementando. Sin embargo sumando toda la información disponible, incluyendo los resultados indirectos en animales de laboratorio, existe la certeza razonable de que el metabolismo óseo de las embarazadas no ocasiona cambios del contenido de calcio a largo plazo en los huesos, ni menoscaba su fortaleza siempre y cuando exista una dieta adecuada.

Durante la ***lactación*** la mamá pierde entre 180 a 400 mg diarios de calcio al alimentar con sus mamas al bebé, si se trata de gemelos (o funciona como nodriza) puede llegar hasta 1000 mg o más. Obviamente lo obtiene de sus huesos que se desmineralizan, pero el proceso no parece ser mediado por HPT o el calcitriol, sin embargo la caída de los estrógenos podría tener algo que ver probablemente a través de la *proteína relacionada a HPT* (PrHPT), cuyos niveles están bastante elevados. Podría ser que se origine en los senos, ya que se encuentran cifras hasta 10,000 veces más en la leche materna que en la sangre, permaneciendo estables los niveles de calcio. Los de PrHPT tienden a elevarse después de cada lactada. La PrHPT eleva la circulación en las glándulas mamarias, en las cuales se encuentra un *receptor sensible al calcio* que seguramente regula además de la producción de PrHPT, el contenido de calcio y agua de la leche. Cuando la PrHPT entra a la circulación, genera reabsorción de calcio desde el esqueleto, disminución de la pérdida renal y supresión indirecta de HPT, en pocas palabras el seno se convierte en una glándula paratiroidea accesorio, pero su "hiperparatiroidismo" está mediado por el aumento en PrHPT no en HPT, ya que durante la época de amamantamiento, a mayores niveles de PrHPT mayor pérdida de la densidad ósea.

La excreción renal de calcio se torna muy baja lo que sugiere reabsorción tubular. Al ya no existir el problema del feto, los estudios de imagen que se han mencionado anteriormente, permiten identificar un detrimento del 3% al 10% en el contenido mineral del hueso entre 2 y 6 meses después del inicio de la lactación, llegando a ser de hasta el 1% al 3% por mes, cifras muy superiores a las de una mujer con osteoporosis posmenopáusica la cual pierde esa cantidad en un año. Realmente la pérdida no debe sorprender, de hecho es lo esperado, más cuando corresponde a

la cantidad de calcio que se pierde por la leche. A partir del destete, la densidad ósea se recupera a razón de 0.5% a 2% por mes. Poco se sabe porque sucede esto, lo que sí es un hecho es que en mujeres multíparas que amamantaron a sus productos, no se encuentra evidencia de mayor osteoporosis ni mayor frecuencia de fracturas tanto en la pre como la posmenopausia ni tampoco disminución anormal de la densidad ósea, lo que indica que la pérdida de calcio por amamantamiento no tiene, como es de esperarse ante un proceso fisiológico, ninguna repercusión clínica.

Osteoporosis.

Se sabe que algunos casos de embarazadas, que al final de la gestación o en el posparto inmediato, presentaron alguna fractura de cuerpos vertebrales o cuello del fémur, sobre todo en el último trimestre. Hasta el momento se sigue discutiendo si la preñez y el amamantamiento son causales del problema, si sólo es un accidente fortuito o se limita a algunas mujeres con algún factor predisponente además del estado nutricional previo al embarazo.

Tampoco se sabe si en los casos de las fracturas, estas sucedieron en un esqueleto anormal afectado antes de la concepción, o si la fragilidad ósea fue ocasionada por el embarazo y la lactación, quizá agravada por baja ingesta de calcio y deficiencia de Vit D. La osteoporosis en embarazadas es francamente rara, y obviamente si es originada por la gestación, debería mejorar sustancialmente al término de la misma, cosa que no sucede en todos los casos, aunque algunos investigadores han concluido que mucha de la masa ósea en estas pocas enfermas se pierde durante la gestación. Por otro lado, dado que parece ser que esta osteoporosis se acompaña en promedio con más fracturas, obligadamente obliga a pensar en la existencia de algún factor genético. La realidad es que existen dudas, por ejemplo en relación a las fracturas, estas obligan al diagnóstico de la alteración ósea, pero si no se llega a ese extremo, es muy probable que pase desapercibida por completo. Es rarísimo que a una mujer en etapa reproductiva se le estudie su densidad ósea, no se diga a que se realice durante el embarazo, y menos aún en la lactación si no tiene problemas. La mayoría de los casos reportados han sido de mujeres entre los 27 y 28 años de edad siendo primigestas casi todas. A esto se suma a que algunas de ellas tenían explicación de una posible pérdida de hueso, como es la secundaria a anorexia nerviosa, hiperparatiroidismo, osteogénesis imperfecta y manejo con corticoides o heparina.

Aunque no se sabe realmente que se debe hacer, podría ser lógico además del manejo conservador con algunas de las múltiples alternativas como Vit D, calcio, calcitonina, testosterona, estrógenos y bisfosfatos, suspender la lactación para evitar la desmineralización que se sabe que sí existe y que ya se mencionó.

Terapéutica obstétrica.

Una de las piedras angulares del manejo del parto prematuro y de la preeclampsia y eclampsia, es la administración intravenosa, por uno a tres días, de sulfato de magnesio, el que supuestamente actúa sobre la unión mioneural. A pesar de que en términos generales se considera seguro y se tiene mucha experiencia en su empleo, se han descrito casos de hipocalcemia en mujeres con amenaza de

parto prematuro. Se sabe que a medida que se incrementan los niveles séricos de magnesio, *disminuyen* los de HPT a pesar de que el calcio ionizado está por debajo de lo normal. Si se prolonga su uso por dos o tres semanas, la HPT empieza a elevarse, seguramente como resultado de una adaptación a la hipocalcemia prolongada. Se ha sugerido que esto se produce por pérdida de calcio por la orina, lo que podría desembocar en una mineralización ósea comprometida. De hecho se han llegado a demostrar pérdida de hueso materno en el antebrazo, y fracturas bilaterales de los calcáneos por estrés.

En el neonato, a cuyas madres se les administró el sulfato de magnesio, también se ha encontrado disminución de sus niveles de HPT, sin embargo los niveles de calcio ionizado son variables. Se ha considerado que los bebés son más propensos a la insuficiencia respiratoria si sus mamás reciben el medicamento por más de tres días. También existen algunos reportes de productos cuyas madres recibieron magnesio durante la gestación, con raquitismo congénito caracterizado por osificación anormal tanto del hueso como de la dentina. Se cree que los sitios de anclaje del calcio se ocupan por el magnesio, lo que resulta en inhibición de la calcificación del osteoide. En reportes del empleo como terapia tocolítica en lugar del magnesio, el de los antagonistas de los canales de calcio, se menciona que menos bebés cursan con insuficiencia respiratoria, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante, además de haber disminuido considerablemente el número de partos prematuros de menos de 34 semanas.

Insuficiencia de Vitamina D

Realmente se sabe poco de los efectos de la administración de calcitriol a mujeres embarazadas y su repercusión en el bebé, lo mismo sucede en relación a la lactación. Si embargo es lógico pensar que las madres deficientes en Vit D no le proporcionarán a su pequeño la suficiente para evitar el raquitismo nutricional. Dado que la Vit D pasa poco hacia la leche materna, es conveniente administrarla directamente al infante. En estudios muy meticulosos, se ha demostrado que los niños de las madres que recibieron durante el embarazo 250 ml diarios de leche, tuvieron nenos con mucho mejor peso que aquellas que estuvieron bajo a restricción láctea.

Hipercalcemia por malignidad.

Afortunadamente es una situación rara, sin embargo en los pocos casos reportados, se ha detectado hipercalcemia en el neonato, en un caso seguida de hipocalcemia por hipoparatiroidismo transitorio.

Hipófisis.

La hipófisis entre otras, secreta la hormona del crecimiento (HC) a la que se cataloga como una hormona anabólica ya que promueve el aumento de estatura; en casos de insuficiencia en menores genera enanismo y el exceso gigantismo. El nombre describe realmente bien esta función, pero no explica otras como su acción anabólica ya que además del crecimiento óseo, en el gigantismo, la mayoría de los órganos también están crecidos. En los adultos sanos disminuye su secreción hasta

en el 50%, y su administración en ancianos, aunque incrementa la masa muscular realmente no mejora su función.

La acción de la HC, no sólo es vital para el crecimiento óseo longitudinal unidimensional, sino que al favorecer la yuxtaposición de hueso subperióstico, se involucra en su estructura tridimensional. En los casos de deficiencia de HC, no sólo se altera la estatura del esqueleto sino el tamaño y el volumen de los huesos, y de manera indirecta, por la reducción de la masa muscular y su fortaleza, se afecta el metabolismo óseo, aumentándose la grasa. Se sabe que la HC participa activamente en la formación y reabsorción de hueso, por medio de la interacción directa entre los receptores de HC (RsHC) y los osteoblastos, e indirectamente induciendo al factor de crecimiento de la insulina I (FCI-I) a través de mecanismos endócrinos y autocrinos/paracrinos, aunque al momento es difícil saber en que proporción lo hace cada uno. Derivado por acción de la HC del crecimiento de osteoclastos en cultivos, pareciera ser que también estimula su función.

Los casos de insuficiencia aislada de HC han permitido conocer más sobre las funciones de esta. En pacientes adultos con insuficiencia desde la niñez de HC, que no recibieron tratamiento adecuado, se ha encontrado disminución de la masa ósea en todo el esqueleto, lo que aunado a que los sujetos tienen más fracturas, indica que la densidad volumétrica y la masa del hueso, son sin duda factores determinantes de su fortaleza.

Desde hace una década, se ha descrito el síndrome de insuficiencia de HC en el adulto, y en ellos los cambios óseos están más relacionados con la edad, de tal manera que entre más **joven** es un enfermo con el síndrome, mayor es el daño óseo por la falta de la HC. En sujetos de más de 60 años no se encuentra disminución de la masa ósea atribuible particularmente a la carencia hormonal y desde luego el riesgo de fractura persiste, pero se incrementa más por que los ancianos tienden a caerse por falta de fuerza en sus músculos y por pérdida de la vista.

Infecciones de los huesos.

“La parcela es como los huesos de la persona, quizá no muy interesantes como expresión o signos de experiencia, pero sí como el soporte del todo”

I. Compton-Burnett 1884-1969

La infección del hueso, además de ocasionar sufrimiento al enfermo, para el cirujano es de gran preocupación y lamentablemente a veces frustración. Es un padecimiento de fisiopatología heterogénea caracterizado por la destrucción progresiva del hueso y la formación de un “secuestro”. Hacer el diagnóstico en las etapas tardías es relativamente fácil, sin embargo el reto para el clínico es sospecharle a su inicio, cuando es el momento en que mejor se le puede atender para evitar la gran morbilidad y los costos es su atención. De no hacerlo así, existe la lamentable, aunque afortunadamente menos frecuente, cronicidad de la lesión la mayoría de las veces no responde a los antibióticos, requiriendo de alguna intervención quirúrgica y tratamiento prolongado. Los antibióticos modernos sin duda han permitido controlar a la mayoría de las enfermedades infecciosas, pero

en lo que se refiere al hueso, el éxito no siempre está asegurado, ya que incluso años después de un aparente manejo adecuado y exitoso, suele darse la reactivación de un foco de *osteomielitis* (Gr. *osteon* = hueso + *myelos* = médula), sin mediar razón alguna para explicarlo. Desde luego aunque el término con toda claridad hace alusión a un proceso inflamatorio-infeccioso del hueso, no permite entender por sí mismo la forma como este se llega a contaminar.

Es conveniente considerar algunos vocablos que describen situaciones específicas. *Osteítis* indica contaminación de la corteza ósea. *Periostitis* significa infección de la capa que cubre al hueso. *Secuestro* es un fragmento de hueso necrótico que está separado del hueso viable por tejido de granulación. Este secuestro, se puede quedar por mucho tiempo en el interior del canal medular, anidando microorganismos que suelen reactivar la infección. *Involucrum* (L. *in* = en + *volveré* = envolver) describe a una capa de hueso vivo que se forma sobre hueso muerto y llega a estar perforado por trayectos, y una abertura en el involucrum se llama *cloaca*. Cuando un trayecto se abre en la piel desde el hueso se denomina *seno* o *fistula*. El *absceso de Brodie* (1783-1862) es un foco de infección bien delineado en el hueso, cubierto por tejido de granulación y rodeado de hueso endurecido.

Existen varias clasificaciones siendo las de Waldvogel y Cierny-Mader las más populares. La primera hace más alusión al mecanismo y la segunda a la anatomía y características del huésped.

De acuerdo a su fisiopatología, y en orden de frecuencia decreciente, se encuentra aquella que resulta de la *contigüidad con bacterias* (trauma, cirugía, instrumentación), la que se origina como complicación de *insuficiencia vascular* (pie diabético) y por último la más difícil de sospechar, la provocada por *bacteremia* transitoria (vg. absceso periodontal).

En la infección por *contigüidad* que llega a constituir hasta el 35% de los casos, los mecanismos por los que el hueso se pone en contacto directo con bacterias son por demás variados. Los más comunes se relacionan con trauma, lo que sucede con gran frecuencia en la tibia y el fémur. Suelen ser complicación de fracturas abiertas aunque pueden estar ocasionadas por heridas punzantes o cortantes. Otro mecanismo, es la inoculación directa por la inserción de algún artefacto ortopédico contaminado inadvertidamente, interviniendo también el material empleado, siendo mejor el titanio porque no predispone tanto al problema como lo hace el acero. El microorganismo que más se aísla es *S aureus*, sin embargo son varias las bacterias que intervienen incluyendo bacilos Gram—y anaerobios. La infección generalmente se hace presente un mes después de la inoculación, con fiebre de baja intensidad, dolor y drenaje a través de la herida. Si la respuesta al manejo con antibióticos no es adecuada, se infectan los tejidos vecinos y esto complica el tratamiento.

La propagación empieza generalmente desde la superficie, es decir por la corteza de donde progresa al canal medular, sin embargo a veces, por la instrumentación del propio canal, podría iniciarse en ambos sitios. Lamentablemente este tipo de osteomielitis, sobre todo la relacionada con fracturas expuestas, es la más difícil de prevenir, haciéndose persistente y a veces de por vida, con recurrencias frecuentes y la incapacidad consiguiente por la pérdida de la estabilidad ósea.

La osteomielitis relacionada con *insuficiencia vascular*, se origina por deficiente irrigación a tejidos vulnerables como sucede en los diabéticos, sobre todo los mayores de 50 años en donde ya existe aterosclerosis importante y con mucha frecuencia neuropatía. Tiende a ser polimicrobiana comprometiendo además del hueso a los tejidos blandos. Actualmente se vive literalmente una epidemia de este problema. La mayoría de las veces están infectados los huesos de los pies; la mala circulación impide la respuesta tisular y predispone a la infección, que en muchas de las ocasiones se desencadena por heridas banales de la piel o por el mal manejo de las uñas. En estas circunstancias, no es fácil identificar la lesión ósea ya que los datos clínicos son de una uña enterrada, celulitis, infección compartamental, úlceras plantares, atribuyéndose el dolor a neuropatía. Es posible que no se palpén los pulsos pedios y tibiales posteriores, y que exista pobre llenado capilar y sensación disminuida.

La causada por vía *hematógena*, muy frecuente en niños, es la responsable en el 20% de los casos en adultos y el número parece estar en aumento, sobre todo entre varones de todas las edades sin que exista hasta el momento una explicación lógica. Las vértebras son las más afectadas pero también se llega a localizar en los huesos largos, la pelvis, las clavículas así como en las manos y los pies.

De acuerdo a la evolución, se denomina osteomielitis *aguda*, *subaguda* y *crónica*, lo que no implica que hay una división exacta entre cada una, ni que todos los casos tengan que pasar por ellas. El inicio súbito, con datos clínicos y signos evidentes, indica sin duda una fase aguda que de no ser resuelta, progresa hacia las siguientes como testimonio del manejo insuficiente o de la presencia de bacterias que han desarrollado resistencia.

La fase crónica se reconoce con relativa facilidad y es similar sin importar el mecanismo de inoculación primaria. El paciente con antecedente de un cuadro de osteomielitis, cuando ya todo parecía ir bien, presenta dolor, eritema inflamación y un punto de drenaje. A veces se atrasa el diagnóstico en enfermos con dolor por una prótesis, úlcera en el pie o por decúbito en el sacro y trocánter mayor, o en el pie de Charcot (1825-1893) de la artropatía tabética. A diferencia de la aguda, mientras no se elimine el nido de la contaminación, la terapia antimicrobiana no es efectiva, además el problema se agrava por una mala unión ósea o articulación séptica. Después de mucho tiempo, en el sitio de drenaje se llega a presentar carcinoma escamoso, y en los riñones amiloidosis.

Patogénesis.

La aguda es una infección supurativa que se acompaña de edema, congestión vascular y trombosis de pequeños vasos. A media que la infección se disemina a través del canal medular, el aumento de presión causa a través de los canales de Havers y de Volkmann, la extensión hacia la corteza, lo que le permite llegar al espacio subperióstico y a través de este hacia los tejidos vecinos. En el esqueleto inmaduro de los niños el periostio está menos unido al hueso por lo que tiende a elevarse, a diferencia del adulto en el cual está firmemente adherido y por ello lógicamente se eleva menos. El bloqueo de la circulación de la medula y el periostio, origina el secuestro. Cuando queda tejido óseo no viable infectado, y las defensas

del huésped no son suficientes para eliminar el foco contaminante, se entra en la fase crónica del padecimiento. Esto genera una respuesta muy especial, por un lado hay un fragmento calcificado de hueso muerto que actúa como cuerpo extraño y por otro el organismo trata de reparar el daño envolviéndolo con el *involucrum* que es hueso de neo formación. El exudado abundante en polimorfo nucleares linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, busca exteriorizarse para lo cual con gran frecuencia perfora al involucrum, con lo que se escapa el pus hacia los tejidos circunvecinos, y de ahí al exterior a través de un trayecto fistuloso que es característico de la cronicidad. El secuestro se llega a reabsorber o a expulsar a través de un trayecto cloacal, aunque a veces persiste y requiere de remoción quirúrgica. Algunos enfermos desarrollan colecciones purulentas centrales, subcorticales o corticales, que son los ya mencionados abscesos de Brodie, en los que se identifica una zona de lisis ósea, la que de estar comunicada al exterior, presenta nivel hidro aéreo.

Los casos de osteomielitis **vertebral** son más frecuentes en mayores de 50 años, predominando en los varones (2 a 1). Es grave, y de no tratarse adecuadamente llega a ser fatal en el 25% de los casos, o a acompañarse de complicaciones muy serias. La gran mayoría, pero no todos, se originan por vía hematógena, siendo la sangre arterial el medio de transporte de las bacterias y los capilares la puerta de entrada. Habitualmente las arterias vertebrales se bifurcan para irrigar a dos vértebras, por ello casi siempre la infección además de las vértebras vecinas, afecta al disco intervertebral. Las lumbares son las más afectadas (45%), seguidas de las torácicas (35%) y las cervicales en menor proporción (20%). El sitio de la primo infección sorprende en ocasiones ya que con frecuencia es banal, como es el caso de raspones infectados, infecciones dentales, lesiones de acné o furúnculos, a veces las responsables son infecciones respiratorias y urinarias, y en otras ocasiones lo es la contaminación al aplicar soluciones (o drogas) endovenosas. El pus, en caso de extenderse hacia atrás llega alcanza los espacios peri y subdural, en donde forma abscesos o incluso ocasiona meningitis; de hacerlo hacia delante o a los lados, forma colecciones purulentas para vertebrales, retrofaríngeas, mediastinales, subfrénicas o retroperitoneales. Hasta en el 15% de los casos hay defectos sensoriales o motores.

Son muchas las bacterias involucradas en la osteomielitis piógena, influyendo la edad del paciente, su estado inmunológico, el mecanismo de la contaminación, etc., sin embargo el más común en todos los grupos de edad es el *Staphylococcus aureus*. Los consumidores de drogas endovenosas están expuestos a infecciones por pseudomonas; aquella que es resultante de una complicación de infecciones gastrointestinales o urinarias se origina por bacterias Gram-, y las consecutivas a problemas respiratorios por *Bacteroides fragilis* o algún neumococo. En los casos crónicos se aíslan *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli* entre otros. Las estancias prolongadas en los hospitales modifican negativamente a la flora responsable.

Diagnóstico.

El cuadro clínico provoca la sospecha, sin embargo a veces, cuando no está relacionada a trauma o instrumentación, es difícil comprobarlo, ya que la certeza

de los recursos diagnósticos disponibles se ve afectada por la intensidad de la inflamación, el sitio, la irrigación, la presencia o ausencia de un cuerpo extraño, o alguna patología asociada. En casos complicados, ninguna prueba no invasora puede establecer o excluir sin lugar a dudas el diagnóstico.

Es básico aislar el germen patógeno ya sea del hueso o de la sangre, esto último muy importante, sobre todo en casos de infección por vía hematógena en las vértebras u otro sitio, ya que si hay datos radiológicos y hemo cultivos positivos, se elimina la necesidad de obtener una biopsia de hueso, pero de no ser el caso, esta se debe hacer guiada por fluoroscopia o TAC. Es indispensable obtener cultivos de la secreción de la fístula cutánea, del tejido necrótico que se remueve en el aseo quirúrgico, y del aspirado profundo de hueso. Además de la identificación de bacterias, se deben buscar hongos y mico bacterias y efectuar estudio histológico. En los casos agudos, la velocidad de eritrosedimentación está elevada, pero a pesar de existir leucocitosis, esta rara vez excede de 15,000 leucocitos por mm^3 , incluso, en la mayoría de los casos crónicos es normal. La disminución de la velocidad de sedimentación es una buena referencia para evaluar resultados favorables, pero no es de confiar en sujetos inmunodeprimidos.

Los estudios radiológicos son indispensables, pero no siempre coinciden con los tiempos de la infección. Por ejemplo en casos de infección por vía hematógena, la apariencia radiológica del hueso afectado permanece sin cambio hasta dos semanas después de haberse iniciado el proceso, siendo el edema de los tejidos blandos, el engrosamiento del periostio los primeros en hacerse evidentes, o en su caso elevación y osteopenia localizada. Los cambios líticos indican que se ha destruido del 50% al 75% de la matriz ósea. Se insiste en que si una placa simple no refleja cambios, no es excluyente de un foco de infección. Aún observando una lesión muy evidente, hay que recordar que la osteomielitis es una *gran simuladora*, ya que se ven iguales las fracturas en vías de reparación, el osteosarcoma, y los tumores benignos. En casos ambiguos, no concluyentes, la gamagrafia proporciona información adecuada 48 horas después del inicio de la infección. También se puede recurrir a la tomografía axial (TAC) y a la resonancia magnética (RNM) sobre todo en casos de sospecha de sepsis vertebral. Otros recursos diagnósticos son la fistulografía, gamagrafia con leucocitos, así como antibióticos e inmunoglobulinas marcadas, además del ultrasonido.

La importancia del cultivo es tal, que en caso de que estos sean negativos, en base a la clínica y la experiencia del cirujano, habrá que recurrir a la biopsia abierta antes de iniciar el manejo con antibióticos.

En *los niños* la osteomielitis tiene ciertas características. La mayoría se adquieren por vía hematógena, localizándose generalmente en la metáfisis de huesos largos como el fémur, la tibia y el húmero. Seguramente es su gran irrigación lo que determina su "predilección" por la metáfisis, una vez que la infección se establece en ella, produce inflamación local. A medida que proliferan las bacterias se desplazan por los túneles vasculares para adherirse a la matriz cartilaginosa. Hay que tener presente que en niños menores de año y medio, la metáfisis ósea está irrigada por vasos transepifisiarios que entran a la epífisis y de ahí a la articulación, por lo que es muy frecuente que la infección del hueso se complique con infección articular. Las

infecciones por contigüidad están más relacionadas con heridas punzantes, siendo el calcáneo uno de los más lesionados, también se asocia a mordidas de animales, y por extensión de infecciones en los senos para nasales, la mastoides o abscesos dentales. Como una característica de este grupo de edad, el trauma *contuso* sin lesión cutánea es una causa frecuente, sin que se pueda explicar bien el mecanismo, aunque se supone que el golpe ocasiona un hematoma en la metafisis, en el cual se anidan las bacterias después de bacteremia transitoria. Desde luego, también se originan por inoculación directa secundaria a trauma abierto, heridas penetrantes y manipulación quirúrgica. Son relativamente raros los casos por invasión a partir de focos vecinos de infección.

Las barreras anatómicas como la adhesión del periostio al hueso, están poco definidas, por ello la infección se desplaza a lo largo del hueso y es más difusa, la concurrencia de artritis séptica es frecuente, los tejidos blandos se comprometen mucho y existe pseudo parálisis de la extremidad afectada. En niños mayores, tienden a ser más localizadas. El ataque al estado general, la fiebre y la bacteremia son más serias que en los adultos. Son más frecuentes los abscesos de Brodie, sobre todo en varones.

La bacteria más común es el *Staphylococcus aureus*, seguida de los estreptococos del grupo A, sobre todo después de un cuadro de varicela. El *Streptococcus pneumoniae* y la *Kingella kingae* siguen en frecuencia y en casos de hemoglobinopatías, se aíslan las especies *Salmonella*.

Existen **casos especiales** de osteomielitis.

Uno de ellos es la que resulta como complicación de la hemodiálisis, la cual por medio de las cánulas “abre la puerta” al *S. aureus* y *S. epidermidis*, afectando, por vía hematógena, sobre todo a las costillas y a las vértebras dorsales. El diagnóstico se hace entre 12 y 72 meses después de que se inició la diálisis, y no es tan fácil porque las imágenes radiológicas se confunden con osteodistrofia renal.

Otra es la resultante de una complicación de la **adicción a las drogas**. A menudo los pacientes cursan sin fiebre y los signos de infección son muy vagos, incluyendo el dolor. Los sitios más afectados son las vértebras, el pubis y las clavículas, aunque en realidad puede aparecer en cualquier lado o en varios sitios a la vez. El hemocultivo y las lesiones radiológicas, orientan al diagnóstico, pero a veces hay que recurrir a la biopsia de hueso.

El **absceso de Brodie**, ya fue descrito como una lesión localizada en el hueso. En un caso subagudo, cursa con fiebre, dolor y elevación del periostio, pero en las fases crónicas la única manifestación es dolor muy molesto y de larga duración. Se tiende a localizar más en el extremo distal de la tibia, cerca de la metafisis y es una lesión única. Tres cuartas partes de los enfermos son menores de 25 años. Se maneja con desbridamiento y antibióticos, aunque en ocasiones el contenido es estéril.

Otros casos de lesión bacteriana de los huesos, llegan a cursar con **focos múltiples de infección** y no se pueden diferenciar de las crisis de trombosis de la médula ósea por enfermedad de células falciformes. El cultivo positivo, además de la fiebre, el dolor del hueso y la leucocitosis sugieren el diagnóstico.

Tratamiento.

Este incluye drenaje adecuado, desbridamiento enérgico, manejo del espacio muerto, protección de la herida y esquema antibiótico óptimo. Si el paciente está inmunocomprometido habrá que hacer lo posible para corregir sus efectos. La nutrición adecuada es indispensable, así como el control de la diabetes y otras enfermedades asociadas si existen.

El antibiótico ideal es aquel con buena biodisponibilidad, baja toxicidad y adecuada penetración ósea. El tratamiento no debe durar menos de cuatro semanas, aunque los de seis meses no han dado mejores resultados. Entre los preferidos se encuentra la clindamicina, cefalexina, rifampicina, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazole, aunque como se señaló, la elección es a base de los resultados del cultivo y desde luego la tolerancia del enfermo. De acuerdo al caso se decide la vía de administración.

Ya se mencionaron algunos aspectos del tratamiento quirúrgico, siendo fundamental asegurar una buena irrigación. Vale la pena resaltar nuevamente la importancia de obtener una biopsia ósea o material adecuado para cultivo antes de empezar el manejo. En casos de pacientes muy comprometidos, la decisión es mayor ya que se basa en tratar de salvar la vida del enfermo, aunque sea a costo de la función . . . si el paciente está muy grave, habrá que tomar la decisión de amputar.

En casos menos serios, el desbridamiento debe ser amplio haciendo que el lecho tenga un puntilleo hemorrágico (signo del pimentón), en pacientes inmunocomprometidos esto debe ser más agresivo, sin olvidar que el lecho está contaminado.

La desbridada deja un espacio muerto que debe ser “rellenado” con tejido vascularizado, habiéndose empleado injertos óseos libres vascularizados provenientes del peroné, de la pelvis o una costilla. También se pueden emplear colgajos locales y como alternativa injertos de hueso esponjoso sin tejido blando, en algunas ocasiones se requiere de un colgajo compuesto de hueso, músculo y piel. Se han empleado municiones de antibióticos para esterilizar y llenar temporalmente al espacio muerto, retirándolas entre dos a cuatro semanas más tarde para colocar el injerto.

Se debe tratar de restaurar la estabilidad ósea a la brevedad posible, para ello se han empleado placas, tornillos, varillas y fijadores externos, prefiriéndose esto último ya que los internos se pueden infectar. El método de Gavriel Ilizarov permite la reconstrucción de defectos grandes y fallas en la unión por infección. Se basa en la técnica de la osteogénesis por distracción, en la se crea una osteotomía en la metafisis.

El hueso se debe cubrir forzosamente de tejido blando, ya sea a través de un injerto, con colgajos musculares o colgajos libres vascularizados. No es muy adecuado esperar a la cicatrización por segunda intención porque el tejido que llena el defecto con el tiempo se vuelve avascular. En principio se debe “cerrar la herida a como de lugar”.

Se ha recurrido al tratamiento con oxígeno hiperbárico, sin embargo a pesar de que existen algunos reportes de éxito, hasta el momento no es posible asegurar que

sea muy efectiva ni mucho menos la solución a un problema extraordinariamente serio.

Osteomielitis por treponemas.

Durante los últimos años, se ha dado, en relación a las enfermedades de transmisión sexual (ETS), mucha importancia al SIDA, habiéndose olvidado la sífilis. Sin embargo, en algunas regiones del mundo hasta el 10% de las mujeres embarazadas son portadoras de la enfermedad, y con mucha frecuencia ahora se asocian el SIDA y lúes. Otra enfermedad también endémica, casi prima hermana de la sífilis, es la llamada pían, frambesia, parangi, paru paru o buna.

Ambas son ocasionadas por las espiroquetas, *Treponema pallidum* y *Treponema pertenue*. Tienen mucha similitud clínica como las lesiones cutáneas de las que se aíslan espiroquetas que desaparecen y el que ambas enfermedades pueden pasar desapercibidas durante años, además de ser muy sensibles a la penicilina. En el periodo terciario de ambas, se pueden alterar a los huesos ocasionando periostitis.

La lesión ósea en la sífilis puede ser congénita o adquirida, sin embargo, el pían parece no contagiarse “in útero”. La periostitis congénita cursa con hueso necrótico y células plasmáticas. En ambas, después del nacimiento, existe periostitis que llega a deformidades óseas. Los gomias, son una manifestación de la sífilis terciaria y aparecen entre uno a 46 años del inicio de la infección, aunque en promedio ocurren a los 15 años. Se presentan como nódulos o úlceras irregulares, cuyo centro es necrótico y con linfocitos perivasculares, células plasmáticas y células gigantes, que se pueden confundir con otros granulomas como son los tuberculosos o los de la sarcoidosis. Ambas treponemantosis se tratan con penicilina.

Osteomielitis por micobacterias.

Desde el inicio de los tiempos, los esqueletos humanos a través de las diferentes civilizaciones, han sido testigos de la terrible asociación entre el hombre y el bacilo de Koch, así como de la muy particular avidez de este por el aparato músculo esquelético, evidenciada por las espondilitis, artritis sépticas, miositis, bursitis, tendo sinovitis, abscesos subcutáneos y desde luego osteomielitis.

Mycobacterium tuberculosis es responsable de la mayoría de los casos, sin embargo a partir de los años 80 del siglo anterior, se detectan con una frecuencia inusual los producidos por micobacterias no tuberculosas (MNT).

Se piensa que las bacterias llegan a los huesos durante la primo infección, siendo la consecuencia de alguna *micobacteremia*. Se ha considerado la posibilidad de que esto sea a través de los cuatro plexos venosos para vertebrales de Batson (1894-1979), a través de los cuales el *M. tuberculosis* proveniente de una lesión pulmonar, alcanza las vértebras. También se puede dar por vía linfática y los ganglios para-vertebrales. Con mucha frecuencia existen lesiones en las placas de crecimiento de los huesos largos, y eso explica porque, además del daño óseo, la articulación se infecta.

Ocasionalmente, como es el caso de las costillas en casos de lesiones pulmonares, la infección se da por contigüidad.

La osteomielitis tuberculosa atípica en sujetos no inmunodeprimidos, se debe a la inoculación directa ya sea por trauma, punciones o cirugía, y muchas son por MNT los cuales parecen tener una predilección particular para complicar la colocación de prótesis articulares.

El 40% de los casos se localizan en las vértebras, siguiendo en orden de frecuencia la pelvis, las rodillas y otros sitios como el cráneo, codo y los huesos tubulares de manos y pies. La rica irrigación vertebral podría ser la causa predisponente para la lesión de la columna, y aunque casi siempre se trata de una lesión única, ocasionalmente tiene presentación multifocal.

A la lesión vertebral que afecta a niños y adultos se le conoce como *mal de Pott* (1714-1788) y agrupan al 50% de los casos músculo-esqueléticos. Todas las regiones de la columna están en riesgo de verse afectadas, el 50% se presentan en la dorsal, el 25% en la lumbar y las restantes en la cervical. La manifestación clínica más típica, es el dolor progresivo, bien localizado y acompañado de espasmo muscular.

La lesión inicial destruye la parte antero-inferior del cuerpo vertebral, y de ahí el bacilo se extiende por debajo del ligamento vertebral anterior para alcanzar a la porción antero-superior de la vértebra inferior lo que ocasiona una deformidad en cuña con sifosis marcada. Entre el 10% y el 47% de los enfermos desarrollan compromiso neural y formación de abscesos epidurales, lo que es muy serio. A veces los datos clínicos son indistinguibles de un cuadro ocasionado por hernia de disco; en ocasiones se confunde con tumor. Dado que el pus diseca los planos anatómicos, tiende a formar “abscesos fríos” distantes a la lesión vertebral, pudiendo ser supraclaviculares, glúteos, inguinales, sobre el psoas e incluso empiema. Algunos pacientes cursan con fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso, aunque un buen número no lo hacen, por lo menos de inicio. El laboratorio es poca ayuda. A menudo las manifestaciones locales se confunden con artritis y como tal se manejan por mucho tiempo. Se llegan a presentar fistulas cutáneas y en casos avanzados las manifestaciones neurológicas dependerán al compromiso de la médula, las raíces nerviosas o los propios nervios, siendo las lesiones torácicas las que más se asocian a paraparesis o paraplejía. Habitualmente no se ven comprometidos el disco intervertebral y los elementos vertebrales posteriores; a veces, pueden existir vértebras afectadas no contiguas.

Los MNT se conocen como patógenos desde los años cincuenta del siglo XX y se les ha aislado del agua y la tierra. Ahora se sabe que tienen una marcada variabilidad geográfica, por lo que su prevalencia varía de región a región.

Una vez que se tiene la sospecha clínica, deberá confirmarse el diagnóstico por medio de la identificación de las micobacterias, lo que se logra por medio del cultivo de muestras obtenidas a través de la *aspiración* de abscesos, huesos, líquido sinovial o incluso biopsias de hueso. Aunque en ocasiones hay drenaje a través de una fistula, este no es confiable ya que suelen estar presentes organismos colonizadores como bacterias y hongos, lo que puede distorsionar y retardar el diagnóstico. La tinción de BAAR no es muy concluyente y sólo es positiva en algunos casos. Se repite, el cultivo es esencial para la confirmación e identificar la sensibilidad a los antibióticos. Desde luego, hay el inconveniente de que el cultivo

tarda algunas semanas para poder confirmar o descartar el diagnóstico y por ello se ha considerado atractivo el empleo de las llamas *reacciones en cadena a la polimeraza* (RCP) las cuales parecen tener un 78.3% de sensibilidad y un 100% de especificidad, sin embargo el cultivo sigue siendo el estándar de oro para confirmar la tuberculosis ósea. No hay que olvidar solicitar también estudio histopatológico de la muestra, ya que en estos especímenes además de identificar inflamación granulomatosa, es posible detectar material genético de las micobacterias.

Los RX, la TAC, la RNM y el US pueden *sugerir* el diagnóstico de osteomielitis y ayudar a la toma de las muestras, pero no a hacer el diagnóstico específico.

El *tratamiento* de la osteomielitis tuberculosa habitualmente es exitoso, porque la cuenta bacteriana es, en términos generales, inferior a la de las lesiones pulmonares y dada la buena irrigación de las regiones más afectadas, las concentraciones de los antimicobacterianos son altas. El régimen recomendado es el de seis meses, con isoniazida, rifampicina pirazinamida y etambutol durante los dos meses iniciales, seguidos de cuatro meses más con únicamente isoniazida y rifampicina.

En los casos de la infección ósea que no compromete a las vértebras, no se requiere de cirugía para eliminar la infección, pero puede ser de mucha ayuda al drenar abscesos y descomprimir estructuras vitales como son los nervios.

De acuerdo a la evidencia actual, en los casos de tuberculosis vertebral no se recomienda cirugía de rutina, siendo las indicaciones específicas, déficit neurológico grave, absceso grande con datos de compresión y sífosis o inestabilidad a pesar de buen manejo médico. Las indicaciones relativas son la inhabilidad de confirmar el diagnóstico por otros medios, dolor persistente, espasticidad, deformidad por compresión nerviosa mecánica y franca inestabilidad de la columna. Los mejores resultados se han obtenido con la descompresión por vía anterior y artrodesis entre los primeros nueve meses del inicio de los síntomas, ya que si se pospone por más tiempo, la recuperación neurológica será deficiente. Otros grupos, recomiendan una actitud más agresiva para evitar la aparición de complicaciones neurológicas y músculo esqueléticas, resultantes de la sífosis y la inestabilidad de la columna.

En los casos de *infección por MNT* se recomienda el manejo quirúrgico agresivo, sobre todo si se identifica un absceso ya que estas micobacterias son más resistentes a los antibióticos que *M. tuberculosis*. Los medicamentos empleados se seleccionan en base a la especie o grupo aislado, contándose con macrolidos, rifampicina, rifabutina, etambutol, doxiciclina, minociclina, quinolonas, sulfonamidas, amikacina, estreptomina, isoniazida, etionamida e imipenem. Generalmente se empieza con un régimen de tres drogas que se prolonga de entre seis meses a un año, aunque los sujetos inmunocomprometidos llegan a requerirlo por varios años.

Hay que tener presente, que al igual que en otros casos de tuberculosis, al paciente se le debe dar seguimiento periódico para asegurar que cumpla con su tratamiento, que este no tenga efectos secundarios que le hagan suspenderlo y por medio de la evaluación radiológica, prever la necesidad de alguna intervención quirúrgica.

Osteomielitis por hongos.

Las infecciones por hongos, a pesar de ser poco frecuentes, parecen estar aumentado por algunas circunstancias que predisponen al problema como es el

empleo de catéteres venosos centrales, la administración de antibióticos y la cirugía abdominal. Se ha incrementado como una causa importante de morbimortalidad en pacientes sometidos a inmunosupresión terapéutica por trasplantes de órganos, afectando en promedio entre el 5% y el 10% de ellos, estando en mayor riesgo los sometidos al trasplante de corazón/pulmón (15-36%).

Las de hueso son raras, y al igual que otras infecciones óseas, se llegan a originar por diseminación hematógena, inoculación directa a partir de una fuente exógena por trauma, cirugía o punción, o por extensión directa de un foco adyacente.

Este tipo de osteomielitis suele ser aislada o formar parte de un proceso multisistémico como se ha mencionado en relación a los trasplantes. La infección es de progresión lenta, sin datos sintomáticos típicos ni cambios importantes de laboratorio. Las lesiones iniciales suelen ser una zona lítica con poca neo formación ósea, osteoporosis periférica y en ocasiones erosión de la cortical. Se debe hacer diagnóstico diferencial con infección bacteriana o tuberculosa, así como con sarcoidosis, sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing, histiocitosis de Langerhans y metástasis. Un dato característico es la ausencia de hueso nuevo o una reacción perióstica evidente. Habitualmente ni la tinción de Gram ni el cultivo tradicional permiten visualizar o aislar algún microorganismo, sin embargo la identificación por medio del estudio histopatológico de un granuloma necrosante puede sugerir el origen fúngico, pero no excluir la infección tuberculosa.

Entre los hongos responsables, se encuentran *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* y *Sporothrix schenckii*.

Los niños menores de seis meses, y sobre todo los neonatos, tienen el gran riesgo de adquirir una infección fúngica intrahospitalaria, predominando la candidiasis con osteomielitis de la metáfisis y como es de esperar compromiso de la articulación vecina. Lo mismo sucede entre los drogadictos que se inyectan, sin importar su estado de VIH, encontrándose lesiones en el esqueleto axial, los cuerpos vertebrales y varias articulaciones.

El tratamiento más exitoso ha sido con el empleo de la amfotericina B y el desbridado quirúrgico, también se han empleado con éxito los azoles; sin embargo, por no ser un problema demasiado común, no existen grandes series que permitan orientar a esquemas superiores entre a unos y otros.

Rupturas de los huesos.

Las fracturas (*L. fractura, frangere* = romper) ocasionan defectos en la arquitectura ósea, que de acuerdo a la edad del paciente, al mecanismo de la lesión y a la energía que se aplica contra el hueso puede alterarse al romperse parcialmente (en rama verde), de manera transversal, oblicua, en espiral, en segmentos o con destrucción en pequeños fragmentos es decir conminuta (con + *L. minuere* = disminuir, hacer menos) o literalmente aplastarse como resultado de una fuerza compresiva. En las llamadas fracturas *patológicas*, el hueso se rompe por la acción de una fuerza banal que habitualmente no es suficiente para fracturar a un hueso sano. Cuando los fragmentos del hueso roto quedan descubiertos de piel y tejidos blandos, se produce la llamada fractura expuesta o compuesta. En ocasiones, como

les sucede a los atletas, la fuerza (estrés) repetitiva sobre una estructura ósea normal, ocasiona la llamada fractura por fatiga.

Cuando la fuerza agresora golpea directamente al hueso, como sucede con el golpe de un martillo, lo más probable es que sea conminuta, si se tuerce, resulta en espiral y si se flexiona suele ser oblicua o transversa. De acuerdo al mecanismo, suelen ser por compresión como cuando un paciente cae sobre sus pies desde una altura considerable, ocasionando fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales, los calcáneos y los cóndilos femorales. Son de tracción cuando un tendón o ligamento, jalan una zona del hueso.

Independientemente del mecanismo, la fractura resulta en pérdida de la continuidad ósea y con ello de su integridad mecánica. La fuerza que actúa sobre el sitio de impacto, la movilización inadecuada o la simple tracción muscular llega a desplazar algunos fragmentos.

Cicatrización ósea.

Se trata de un proceso de reparación especializado, que básicamente sigue los pasos de la restauración de otros tejidos, siendo indispensable en el proceso el exudado inflamatorio y la aparición de tejido de granulación. Como es fácil comprender, tiene como propósito la formación de hueso nuevo que una entre sí a los extremos del lesionado y sigue un mecanismo muy semejante a la osteogénesis embrionaria. El proceso sólo se considerará adecuado, cuando la función se recupera totalmente, cosa que en ocasiones no es tan fácil de alcanzar.

En el momento que se fragmenta un hueso, de inmediato se inicia un proceso de *estabilización natural*, lo que es esencial para lograr la reparación correcta. El tejido óseo está muy vascularizado, por ello, en cuanto se rompe, se forma de inmediato un hematoma con la sangre que escapa de los vasos del periostio, endostio y la médula, a la que se suma la proveniente de los tejidos vecinos lacerados. En algunos sitios, como por ejemplo el fémur, esta hemorragia es tan súbita y abundante que llega a ocasionar hipovolemia grave. El hematoma se forma el alrededor de los fragmentos y los extremos del hueso, quedando en su interior esquirlas y trozos de hueso sin irrigación.

Al igual que en otras heridas, se hacen presentes de inmediato los polimorfos nucleares y los macrófagos, cuya función es destruir los desechos celulares y tisulares. Al poco tiempo, se inicia el proceso de reparación que tiene como objetivo formar tan pronto como sea posible un tejido, que aunque desorganizado en su estructura permita la *consolidación* de los extremos y en su caso, los fragmentos del hueso entre sí. Una vez logrado esto, se debe empezar a construir el andamio que sirva de unión, asegure la continuidad del hueso y elimine los fragmentos de hueso muerto y de los tejidos desvitalizados, para permitir con ello el crecimiento de un hueso viable, estructuralmente fuerte, y con la alineación correcta de los extremos separados. El proceso culminará con la remodelación (lo que no siempre se logra) y la recuperación total de la función existente antes de la fractura.

Durante las primeras 24 a 48 horas, con el objeto de lograr la estabilización temprana de los fragmentos, se generan una serie de acontecimientos vertiginosos

A poco de la fractura, aparecen botones capilares endoteliales y los fibroblastos empiezan a dividirse y a proyectarse al interior del hematoma desde los tejidos viables circunvecinos, depositándose colágena ósea y matriz no colágena. Invariablemente, en condiciones normales se cuenta con colonias de osteoblastos inactivos en el periostio y el endostio. En el momento de la lesión estas células progenitoras de hueso, junto con los fibroblastos, seguramente a consecuencia de la liberación de factores de crecimiento locales como citoquinas y factor de crecimiento del endotelio vascular, inician la síntesis por demás desordenada de un microesqueleto de colágena ósea extracelular que se denomina *osteoide* (Gr. **Osteon** = hueso + *eidós* = semejanza). La fosfatasa alcalina actúa como catalizador para que sobre esta matriz extracelular se deposite material óseo y se origine “hueso primitivo” o no laminado que tiene canales vasculares sobre los que se van depositando más laminillas y osteoide. Esta formación, que se llama *callo provisional*, tiene como propósito fundamental, llenar el espacio que quedó entre los extremos del hueso fracturado, y actuar como una férula al rodear sus extremos elevando el periostio por lo que necesariamente es más abultado que el diámetro normal. Por debajo del periostio se llegan a identificar algunas islas de matriz cartilaginosa, las cuales son más grandes cuando existe isquemia o los fragmentos no están inmóviles.

A partir de las dos o tres semanas, los osteoclastos inician la remoción del hueso primitivo y al mismo tiempo se va sintetizando nuevo, ahora sí con las características del normal, originando con ello al *callo definitivo* con hueso mineralizado. La fractura se *consolida* en el momento en el cual se conectan los dos extremos del hueso lesionado mediante los puentes óseos. La localización de estos, varía de acuerdo a las características del hueso, su metabolismo y las fuerzas mecánicas a las que se ve sometido. La buena irrigación y la mínima alteración mecánica, resultan en mejor yuxtaposición. Los osteoblastos se mezclan con las fibras de colágena las que con frecuencia se incorporan al hueso nuevo. El fibrocartilago que se forma, debe mineralizarse antes de convertirse en tejido óseo, los acúmulos de mineral se distinguen alrededor de los apolotonamientos de condrocitos y están separados por matriz no mineralizada. El fibrocartilago se bascularía, con lo que llegan más osteoblastos que utilizan a los fragmentos de cartilago como plataforma para depositar hueso nuevo, semejando a lo que pasa en la placa de crecimiento.

De inicio se hizo hincapié en la presencia de capilares, este proceso es permanente y protagónico en todas las etapas de la reparación ósea. El crecimiento de una red vascular dentro del hematoma y los “callos” sigue jugando un papel importantísimo aún a medida que esta se acerca al final. El callo de inicio desorganizado, se va “poniendo en orden” ya que las células que siguen llegando ahora depositan hueso con una estructura *haversiana* adecuada. Paulatinamente la línea que separaba a la corteza normal del callo se va desvaneciendo para que finalmente la masa callo-corteza, terminen siendo un puente de hueso haversiano normal. Al paso del tiempo, el apolotonamiento óseo que rodea al sitio de fractura y al canal medular, se va *remodelando* con lo que la anatomía del hueso se recupera, aunque frecuentemente sobre todo en adultos, siempre quedan irregularidades en la superficie y en la profundidad. Este proceso de remodelado se da por la influencia de las fuerzas ejercidas normalmente sobre ese hueso.

Clínicamente, una fractura se considera reparada cuando no se encuentra movimiento anormal al aplicar fuerza sobre el hueso, y no se produce dolor ni molestia a la compresión sobre el sitio de la lesión. El proceso de reparación termina cuando radiológicamente no se detecta diferencias entre la zona lesionada y el resto del hueso, en ese momento se considera que la fractura está *consolidada*.

Es conveniente resaltar la importancia que tiene la angiogénesis consecutiva a la fractura. Es a través de los capilares que van apareciendo, que se establece un primer puente entre los fragmentos desunidos, el que sigan formándose y llegando al sitio es fundamental, por ello la inmovilización es determinante ya que sobre todo si esta no se da de inicio, se compromete la red vascular neo formada lo que resulta en unión defectuosa. De hecho las fracturas de huesos que están rodeados por músculos en toda su circunferencia, sanan más rápidamente que los que están más en contacto con piel. Por ejemplo, las fracturas del tercio inferior de la tibia que normalmente tiene pocas inserciones musculares y está rodeado de tendones, tarda algún tiempo en consolidarse y a menudo tiene complicaciones. Lo mismo sucede cuando se coloca un injerto de hueso en una posición subcutánea, a diferencia de su gran eficacia si se asegura una buena cubierta muscular, como es por ejemplo, el caso de los injertos de cresta iliaca autóloga en el cuadrante postero-lateral de la tibia, en comparación con los malos resultados del mismo injerto cuando se coloca en la misma tibia por debajo de la piel.

También vale la pena recalcar que el recubrimiento de periostio, tiene el potencial de iniciar la formación de hueso después de la fractura por lo que juega un papel preponderante en la reparación, teniéndose evidencia que incluso, es capaz de producir hueso nuevo por osificación intramembranosa y endocondral. Más aún parece ser que tiene un maravilloso grado de especialización local, como se ha demostrado en injertos de periostio en los cuales, las muestras que provienen de huesos de la bóveda craneal ocasiona osificación intramembranosa, mientras que las de la tibia pueden osificar a través de ambas.

Así mismo, no hay que olvidar que el hueso y sus músculos forman una unidad operacional en la cual la fortaleza del primero depende de lo segundo. En consecuencia, la recuperación de la fuerza, no sólo se basa en la eficacia de la reparación aparente, sino de la carga muscular sobre el hueso afectado.

En ocasiones, la reparación de fracturas no complicadas se retrasa pudiendo deberse, como ya se mencionó, a la movilización excesiva y a falta de flujo sanguíneo, a lo que se suman infección, enfermedades sistémicas, mala nutrición y senectud.

Suele ser útil tener en cuenta algunas observaciones clínicas como el que las de las extremidades inferiores tardan en sanar el doble de tiempo que las de las superiores; las de los adultos se toman el doble de tiempo que las de los niños, además, ninguna está totalmente reparada antes de tres semanas; las oblicuas y espirales se resuelven más pronto que las trasversales, y las conminutas y expuestas, son las que para resolverse requieren de más tiempo.

Otro factor que influye en el éxito de la reparación ósea es el espacio existente entre los fragmentos. Precisamente por ello, el objetivo de la reducción es hacer que esta separación sea la más mínima posible, aunque no excesiva, ya que la

propia reducción podría resultar en una aproximación incongruente, lo que llega a ocasionar compresión excesiva entre los sitios de contacto, la que de superar el límite de elasticidad, puede ocasionar deformidad.

Cuando los extremos de la fractura no se logran integrar, se establece una *no-unión* o *ausencia de reparación*. Estas pueden darse porque definitivamente no se active el proceso, como sucede cuando los extremos ya no son viables, que entre ellos haya un segmento necrótico o muy dañado, o bien exista tanta distancia entre cada uno, que es imposible por eficiente que sea la actividad en cada extremo, que sea suficiente para reunirse e interactuar biológicamente entre sí. También se dan como resultado de una estabilización deficiente con formación de callo hipertrófico, o por un ensanchamiento del espacio entre los segmentos de hueso ocasionado por la reabsorción que normalmente se da, pero que no es seguida de la sustitución normal del fibrocartílago por hueso. De igual forma, la interposición de tejidos blandos entre los extremos separados, llega a impedir de manera la unión de los fragmentos, como pasa cuando se fractura el maléolo interno de la tibia y se interpone entre los fragmentos, el tendón del tibial posterior; lo mismo acontece cuando un extremo del fémur queda empalado en la masa muscular del cuádriceps. En ocasiones en el sitio de una no-unión, se forma una pseudo artrosis, que se caracteriza por una colección líquida, que no pasa al canal medular porque este se encuentra sellado, la cual está rodeada de una falsa cápsula semejante a tejido sinovial. Los intentos quirúrgicos de lograr una magnífica estabilización interna, predisponen a esta complicación.

En ocasiones coincide con infección, lo que origina quizá uno de los problemas más complejos de tratar ya que se tiene un hueso infectado, no unido y estructuralmente inservible.

Las “malas uniones” se dan cuando la reparación se completa pero sin el alineamiento normal del hueso, lo que puede resultar en deformidad e incapacidad severa. En ocasiones, no existe deformidad del hueso reparado, pero la mala unión se expresa funcionalmente, y se origina por la formación de adherencias entre el sitio de la fractura y otros tejidos circunvecinos, como músculos o tendones lo que resulta en pérdida de la fuerza, o limitación de la amplitud de los movimientos.

Fracturas en los niños.

Existen diferencias entre el sistema músculo-esquelético de los niños y el de los adultos, aunque como es lógico, a medida que va pasando el tiempo, esto se va haciendo menos evidente. El hueso de los menores es muy celular, poroso y contiene bastante colágena y cartílago comparado con el del adulto. La colágena ocasiona reducción de la fuerza de tensión con lo que previene la propagación de las fracturas; la abundancia de cartílago mejora la elasticidad pero hace más complicada la interpretación de los estudios de RX. La fuerza de tensión de estos huesos es menor que la de los ligamentos, de tal manera que los de los niños se pueden romper solamente con la fuerza que rompería un ligamento en el adulto. Comparativamente, el periostio infantil es mucho más grueso y activo desde el punto de vista metabólico que el del adulto, lo que origina la formación de callos más grandes, favorece la unión más rápida (la mitad del tiempo que las de los

adultos) y suelen remodelarse a tal grado, que con frecuencia no se identifica el sitio de la lesión al paso del tiempo.

Además de lo mencionado, la mayor diferencia con los adultos, estriba en presencia de las placas de crecimiento. La *fisis* (Gr. *phyein* = generar) es una zona de transición entre la metáfisis y la epífisis que se caracteriza por su elevadísima actividad metabólica ya que está en constante cambio. Tiene una zona de cartílago en reposo (germinal), otra de proliferación cartilaginosa, una más de hipertrofia y desde luego una de calcificación. La zona germinal de la fisis está unida a la epífisis, y las células cartilaginosas crecen hacia la metáfisis formando las columnas celulares las cuales van degenerando, haciéndose hipertróficas para calcificarse en la metáfisis. Los cambios en la placa de crecimiento facilitan la remodelación de las fracturas y ayudan a que la reparación sea rápida, sin embargo cuando se daña puede dar origen a deformidad secundaria y crecimiento asimétrico. Se catalogan de acuerdo a la clasificación de Salter-Harris.

Las fracturas de los niños, rara vez se propagan o son conminuta como lo demuestran las llamadas en rama verde en las cuales el hueso se dobla y rompe, pero debido a que la porción externa es más gruesa, la manga perióstica mantiene la unión y crea un efecto de bisagra. De hecho en muchos casos el periostio queda intacto lo que hace que el hueso solo se arquee, originando lo que se conoce como *deformidad plástica*.

La clavícula es el hueso que más se fractura durante el nacimiento, pero el 40% se diagnostican cuando el bebé ya está fuera del hospital. Entre los factores de riesgo se encuentran peso exagerado, periodo expulsivo prolongado, distocia de hombros, parto pélvico y empleo de fórceps, sin embargo la mayoría se detectan en partos normales. El principal dato es la disminución del movimiento de la extremidad afectada, con crepitación, anormalidad del contorno y equimosis. Se confirma por RX y se trata fijando con un alfiler de seguridad la manga a la camisa. Se fusiona entre siete y 10 días. En ocasiones se acompaña de la llamada parálisis de Erb (1840-1921)-Duchenne (1807-1875) resultante por la tracción lateral de la cabeza del bebé con lo que se exagera el ángulo cabeza-hombro. Con menor frecuencia se rompen el fémur y el húmero, aunque llega a suceder sobre todo en partos por cesárea y presentación podálica. Casi siempre el obstetra percibe un “tronido” pero a veces pasa desapercibida en la primera evaluación del niño. La reparación generalmente es rápida y sin complicaciones.

Fracturas de estrés.

En 1855 se describió por primera vez, entre los reclutas prusianos, una fractura ocasionada por “marchar”. Sin embargo empezó a tener más relevancia a mediados del siglo XX cuando los deportes se volvieron competitivos, dando inició al desarrollo de la industria del deporte profesional, y con ella la creación de los ídolos de su práctica, rodeados de cierta magia sobre todo por los sueldos y premios que obtienen. Actualmente una lesión de este tipo, llega a costar millones de dólares en primas, regalías y propaganda, si un atleta de alto rendimiento no se puede reintegrar a sus actividades, no se diga la pérdida de orgullo nacional y la frustración de miles de fanáticos que adoran a esos gigantes deportivos.

Es en este contexto, en que se entiende mejor uno de los significados de la palabra estrés: *“exigir a un órgano un rendimiento superior al normal”*.

Ya se señaló que el hueso continuamente está sometido a una fuerza mecánica, y precisamente para ello cuenta con una respuesta celular y molecular, la que funciona durante toda su vida con el remodelado constante, pero que se llega a comprometer por factores metabólicos, estado nutricional, ciclos menstruales, edad, género, condición física y raza.

El 95% de los casos de estas fracturas se presentan en las extremidades inferiores, con lo que se confirma el papel de las altas y repetidas cargas a las que se someten los huesos que soportan más peso, en comparación con los de la extremidad superior que en general no lo hacen, aunque en ciertos deportes como el levantamiento de peso y el tenis también se presentan. La lesión se produce cuando se aplica una carga fisiológica de manera repetitiva sobre un hueso, con tal frecuencia, que el cuerpo no tiene tiempo para recuperarse. De persistir la acumulación de microtrauma ocasionado por la fatiga ósea, llega a la ruptura, que de no repararse de inmediato y adecuadamente, hace que esta se propague. En consecuencia, o se da por la acumulación del daño microscópico y la imposibilidad de repararlo oportunamente, o por un proceso de remodelado deprimido que no responde a las demandas normales. Un factor que puede sumarse a esto, es la fatiga muscular, lo que conlleva al acúmulo de daño microscópico al perder su facultad de amortiguador. Algunos ejemplos son, la fractura por fatiga de huesos del tarso y metatarso, comunes entre corredores, soldados y bailarines de ballet; la avulsión de la apófisis espinosa de la séptima cervical en excavadores que usan pala (¿enterradores?) y el codo de tenista por una epicondilitis externa. En conclusión, se trata de lesión por sobre uso y abuso de un pobre hueso.

La tibia y el peroné habitualmente sufren este tipo de daño por correr, los metatarsianos como ya se señaló por marchar, brincar y el ballet, los sesamoideos por estar de pie y brincar, las costillas por toser, golfear y remar, las vértebras por cargar (¿enfermos?), gimnasia y jugar tenis, etc. Como se ve a todo mundo se le puede llegar a presentar.

El dolor es el dato cardinal, localizado en un punto al iniciar la actividad, el que poco a poco al pasar los días, se va haciendo más intenso e incluso llega a obligar a suspenderla, y en los atletas a mermar el desempeño, para finalmente hacerse permanente aún sin el esfuerzo. En casos serios puede existir edema y alteraciones óseas palpables. Los RX son útiles si identifican la lesión, pero la gammagrafía tiene una sensibilidad de entre el 84% al 100% a los tres días de iniciados los síntomas. Son muy útiles la TAC y la RNM la que en lo particular permite identificar la localización exacta y la extensión de la fractura. El tratamiento tiene como objetivo disminuir el estrés repetido sobre el sitio de la fractura, para permitir con ello que el cuerpo reestablezca el equilibrio entre daño y reparación. Lógicamente en los atletas de alto rendimiento esto es muy especializado, pero el principio se aplica también para un corredor de los domingos o a un peregrino en el camino hacia Santiago de Compostela. En este contexto se ha explorado la posibilidad del manejo médico que acelere el proceso de recuperación. Entre los recursos farmacológicos, se cuenta con los bisfosfatos ya mencionados en relación al manejo de la enfermedad de Paget,

osteoporosis y tumores óseos, que son de utilidad por su acción inhibitoria sobre los osteoclastos, lo que también les hace atractivos para su empleo profiláctico, sin embargo dado que tardan años en eliminarse sería delicado administrarlos a mujeres jóvenes por su posible efecto teratogénico. La HPT, parece tener un efecto anabólico sobre el hueso, el cual al incrementar la densidad de su masa, teóricamente debe disminuir el riesgo de fracturarse. También se ha sugerido que la Vit D y el aporte de calcio podrían ser de utilidad, pero no se ha demostrado.

En sentido contrario, hay que tener en cuenta que los antiinflamatorios no esteroideos podrían **retardar** la reparación de las fracturas, y por ello en el ámbito de la medicina deportiva, algunos expertos prefieren omitir su empleo.

Fracturas patológicas.

Los huesos no podrían cumplir con su función si no tuvieran una fortaleza extraordinaria. Sin embargo cuando enferman bastan las fuerzas normales de “todos” los días para que se rompan. Ya se han descrito muchas de las enfermedades sistémicas que ponen en riesgo a todos los huesos y que se han dividido entre las que cursan con disminución de la densidad ósea (osteoporosis) y las que tienen incremento de esa densidad (osteosclerosis), a estas se suman las de naturaleza local como es el caso de un quiste simple o una metástasis. En conclusión, las fracturas patológicas se originan por la pérdida de la fortaleza estructural ósea, sea localmente a consecuencia de una lesión única, o por una enfermedad generalizada que hace susceptible de lesión a todo el esqueleto.

Fracturas Expuestas.

Se caracterizan porque los tejidos que rodean al hueso se lesionan de tal forma que los fragmentos y los extremos de la fractura quedan expuestos al aire ambiente. Realmente son muy graves, con complicaciones tan serias como la infección y la no unión. A menudo el cirujano de hoy, al igual que Larrey (1766-1842) durante las guerras napoleónicas, se encuentra con el dilema de intentar salvar una extremidad con dudosa posibilidad de recuperación, o efectuar una amputación que conlleva una rápida recuperación y quizá adecuada rehabilitación con prótesis.

Estas fracturas en la vida civil, son producto de traumatismos de alta energía, como son los atropellamientos de peatones y los accidentes vehiculares. Desde luego suelen estar asociadas a lesiones orgánicas múltiples y a otras heridas músculo-esqueléticas por lo que el médico de urgencias debe estar preparado para que además de la evaluación adecuada, se tomen las medidas necesarias para el sostenimiento respiratorio y hemodinámico (ABC) de la víctima. La presencia de una fractura de este tipo, obliga a la evaluación neurovascular de la extremidad afectada y nunca hay que olvidar que hasta en el 10% de los casos se pueden complicar con síndrome compartimental, sobre todo si son ocasionadas por aplastamiento. Los tejidos blandos de la extremidad, por definición, se deberán considerar lesionados en mayor o menor grado y seguramente contribuirán a la isquemia del sitio de la fractura con lo que se verá retardada la reparación y se favorecerá la infección. La exposición al aire, deseca hueso, cartílago auricular, tendones, nervios y no es raro encontrar incluso cuerpos extraños. El trauma de alta energía, despedaza al hueso y

desplaza los fragmentos los que llegan a perder todo el tejido blando que se inserta en ellos. En ocasiones se queda literalmente “tirado” un pedazo de hueso en el sitio del accidente.

Se clasifican de acuerdo al sistema desarrollado por Gustilo, que incluye desde las que se originan por una herida punzante de un centímetro o menos de diámetro hasta aquellas con daño severo de los tejidos blandos, contaminada, conminuta y con daño arterial. Como otras, sólo es una guía y la verdadera evaluación se efectúa en la sala de operaciones.

El objetivo inicial de manejo es la de evitar la infección, lo que es difícil porque están muy contaminadas, por ello se recomienda la administración temprana de antibióticos para atacar bacterias Gram+ y—, así como la colocación de esferas de polimetilmetacrilato impregnado de antibiótico. Desbridar es imperativo, seguido de lavado enérgico pero **sin** emplear soluciones antisépticas. Cerrar la herida de primera intención es un poco aventurado, ya que existe el peligro de mió necrosis por clostridio (gangrena gaseosa). Es más seguro retardar el cierre hasta por tres o siete días; en ciertos casos se puede efectuar de inicio un cierre parcial de la herida.

Principios del manejo de las fracturas.

Siempre hay que tener en cuenta que se dan en un paciente, de tal forma que antes que nada hay que tratar el todo, para después dedicar la atención al sitio lesionado.

Las medidas generales incluyen el manejo del dolor lo que se logra por medio de la inmovilización temporal y la administración de analgésicos, lo que deberá individualizarse. Igualmente habrá de cuidar el estado hemodinámico y reponer volumen y sangre de acuerdo a las circunstancias. Nunca hay que olvidar descartar o identificar heridas asociadas, ya que es muy posible que la fractura sólo sea la expresión evidente de un traumatismo generalizado. Por ejemplo las de pelvis suelen estar asociadas a lesiones vesicales o de uretra, por ello después de la evaluación inicial, en la revisión secundaria se deberá ser meticuloso, revisando al enfermo desde “*la punta del cráneo hasta la planta de los pies*”, “*por delante y **por detrás***”, “*escuchando todo lo escuchable*” “*palpando todo lo palpable*” y “*explorando con un dedo el interior de todos los agujeros*”, sobre todo la boca y el ano, aunque de acuerdo a las heridas se debe incluir las fosas nasales y los conductos auditivos externos, e incluso el fondo de las heridas. Deberá meditar, en caso de sospecharse la posibilidad de trauma uretral, la modalidad del cateterismo vesical.

En relación al manejo local de la fractura, de inicio debe inmovilizarse, para que cuando sea posible se reduzca, es decir alinear los extremos óseos eliminando la deformidad por el desplazamiento y la angulación del hueso. Una vez logrado esto, hay que mantenerla inmóvil por el tiempo que tarde la reparación para que esta culmine en la unión. En relación a los tejidos blandos, se debe procurar que los músculos conserven su fuerza y las articulaciones su movilidad, lo que podría entrar en conflicto en cuanto a la inmovilidad articular.

Si la fractura no ocasiona desplazamiento mayor, no tiene que reducirse, pero si existe, sobre todo si hay cabalgamiento, se debe hacer ya sea por la manipulación

cerrada o por un procedimiento quirúrgico, es decir abierta, que tiene el inconveniente relativo de que al violar la integridad de la piel, con lo que la fractura se vuelve expuesta y se incrementa el riesgo de infección.

En la cerrada no se abre la piel, simplemente se manipula la fractura revirtiendo el mecanismo que siguió en su desplazamiento, por ello hay que entender bien el mecanismo que le produjo.

Algunas indicaciones para hacerla abierta son desde luego, la falla de la reducción cerrada y el que por las características de la lesión no se pueda garantizar su éxito. Una más es el que aún logrando el alineamiento correcto, la inmovilización externa pueda poner en peligro la vida del enfermo por el reposo obligado, o que el manejo de los tejidos blandos exija una revisión periódica que no permita el aparato externo de fijación. También debe hacerse quirúrgicamente, en aquellos casos en los que interfiere la masa muscular, o en algunas en las que hay desplazamiento de uno de los extremos que impida la manipulación externa, como sucede con la fractura del húmero a nivel del cuello anatómico en la cual se disloca la cabeza. La mejor manera de reducir e inmovilizar los fragmentos en una fractura que compromete una articulación, es por medio de la cirugía. Obviamente si hay que abordar una zona en donde además de hueso se lesionó por ejemplo una arteria, en estos casos, la manipulación cerrada está contraindicada ya que es prioritaria la reparación vascular.

Los objetivos de la inmovilización son mantener el alineamiento óseo y promover la unión. Entre los recursos externos se cuenta con el llamado aparato de yeso de París (el nombre se debe a que se empezó a emplear con estos propósitos, el proveniente de un depósito cercano a la Ciudad Luz). Mantener la reducción, se puede realizar por la llamada *tracción cutánea* o por la *esquelética* mediante un clavo a través del hueso. Algo muy importante es que estos recursos, no deben pretender inmovilizar totalmente a la zona afectada, tan pronto como sea posible es conveniente que se inicie la contracción de los músculos proximales y distales al sitio de la fractura para evitar su atrofia y que se vayan a entesar las articulaciones. Ambos métodos tienden a ser sustituidos por otras técnicas modernas, sin embargo en pacientes en condiciones precarias los que no pueden ser intervenidos, siguen siendo de mucha utilidad. En los casos con tracción esquelética habrá de preocuparse por prevenir trombo embolia pulmonar y atelectasias.

La *fijación externa*, se da por medio de tornillos o alambres que atraviesan a los fragmentos de hueso, una vez que la fractura se ha reducido, para unirse a varillas que como el nombre lo dicen son totalmente externas. Existen gran variedad de diseños. Durante un tiempo, fueron el recurso de elección para el manejo de fracturas compuestas, aunque en los últimos años se han empezado a emplear más la fijación interna, sin embargo siguen siendo muy útiles en el manejo de lesiones graves periarticulares, asociadas a gran daño de los tejidos blandos como sucede con algunas en el tercio inferior de la tibia. También son de mucha utilidad en pacientes inestables, graves, con fracturas múltiples en las extremidades, porque facilitan el manejo de los mismos en las unidades de terapia intensiva proporcionando buena fijación. Sigue siendo de utilidad en los casos de osteomielitis con inestabilidad y de malas uniones.

Como se señaló, las técnicas previas, empleadas aún en ciertas circunstancias, implican tratamientos prolongados con los consecuentes riesgos de la inmovilidad (embolia pulmonar, litiasis renal, úlceras de decúbito), la atrofia ósea y muscular, problemas articulares además de las alteraciones familiares e incluso psicológicas. Por ello cualquier alternativa que pueda mantener a los fragmentos óseos alineados y estables, a la masa muscular activa, a las articulaciones en movimiento y al paciente relativamente independiente, sin duda constituirá lo que se podría llamarse la panacea del manejo de las fracturas. En este sentido los métodos de fijación interna se acercan mucho a lograrlo, ya que a través de ellos se consigue la fijación estable sobre la que se aplican las cargas de la contracción muscular, con movimiento de la articulación, pero mínimo de la lesión. Ha sido sorprendente ver que en estas circunstancias casi no se forma el callo típico de la reparación ósea, lo que implica que su formación es proporcional al movimiento, y si este no existe, entonces la unión es intracortical.

Existen varias técnicas, una de ellas es el empleo de tornillos por medio de los cuales los fragmentos de hueso se mantienen en la posición anatómica deseada, otra emplea placas y una más la colocación de implantes intraóseos. Desde luego estos recursos se pueden combinar.

La experiencia acumulada por este tipo de manejo de las heridas, sobre todo de las complejas, ha demostrado que entre más pronto se efectúan, son menos los casos de complicaciones como el síndrome de insuficiencia respiratoria, neumonía, y embolismos pulmonar, en pacientes con fracturas graves ya que permiten la movilización, mejoran el estado respiratorio, disminuye la frecuencia de trombosis venosa profunda y de úlceras de decúbito, el paciente es más autónomo, y es mucho más fácil el manejo intrahospitalario y en su caso el doméstico.

En algunos casos, las fracturas se acompañan de una pérdida mayor de hueso y para reparar el defecto, requieren de un injerto óseo. Otra indicación en fracturas, es la no unión de alguna de ellas. Actualmente se emplea con alguna frecuencia en esos casos complejos, la transferencia de un injerto óseo vascularizado, la mayoría de las veces proveniente del peroné irrigado por la arteria peronéa, con drenaje venoso a través de de las venas comitantes. Estos injertos autólogos vascularizados se mantienen viables porque conservan el flujo endoóseo, así como el que le llega por vía del periostio y las inserciones musculares, lo que le permite participar activamente en la reparación, hipertrofiarse, y acelerar la unión la que se logra en más casos. Los extremos del injerto se unen a los del hueso receptor como si se tratara de una fractura "normal" y se forma callo externo seguido de proliferación de osteoblastos y crecimiento del periostio. Existen otros sitios donadores como la cresta iliaca, el húmero, radio, escápula y las costillas, pero ninguno es mejor que el peroné para huesos largos. Evidentemente el cirujano además de conocer la anatomía, debe dominar la técnica de las anastomosis vasculares. También es posible obtener autoinjertos no vascularizados y aspirado de médula ósea, los que tienen tres propiedades muy provechosas: osteo génesis, osteo inducción y osteo conducción.

Otros injertos además de los autólogos son los alo injertos de cadáver y los sintéticos.

Los de cadáver tienen la capacidad de osteo conducir pero no de osteo inducir. Actúa como una estructura inerte para que sobre ella, las células osteo progenitoras del hueso adyacente que se van diferenciando en osteoblastos, depositen matriz ósea nueva.

Los sintéticos pueden ser de matriz ósea desmineralizada, cerámica o compuestos. Los de matriz ósea desmineralizada son producto de la extracción del hueso, de una mezcla de proteínas no colágenas, factores de crecimiento óseos y colágena que tienen propiedades osteo conductivas. Los de cerámica pueden ser de hidroxiapatita, fosfato tricálcico, fosfato bifásico de calcio y sulfato de calcio, y su propósito es proporcionar una celosía osteo conductiva sobre la que se desarrolle osteogénesis autóloga. Los llamados compuestos son una mezcla de ambos.

Los injertos en general pueden fallar por reabsorción, no unión, y fractura. Los de cadáver, además, aunque cada día con menor frecuencia, tienen el potencial de transmitir enfermedades.

Finalmente, el problema de la no unión, osteomielitis y falta de un segmento óseo no se puede resolver entre otras cosas por la pobre vascularidad de la zona, por ello actualmente se cuenta con técnicas basadas en la transferencia tisular local o remota que pretenden modificar este microambiente desprovisto de oxígeno.

Embolismo.

El **embolismo graso**, es una complicación conocida por todos los cirujanos de trauma y ortopedia. Afecta más a los adultos quizá porque en su médula ósea tienen más palmitina y estearina y menos oleína, sin embargo, los infantes no están a salvo aunque en ellos casos son esporádicos; es posible que esto se deba a que en ellos, la médula es más hematopoyética y menos grasosa.

Se caracteriza por insuficiencia respiratoria, alteraciones neurológicas, fiebre y erupción cutánea petequeal. A ello, en ocasiones se suman alteraciones generales como taquicardia, oclusión transitoria de la arteria central de la retina, ictericia, hematuria, oliguria, disnea, dolor de pecho, y hemoptisis. Los pacientes que están en mayor riesgo son los portadores de fracturas de pelvis, fémur, aquellos en los que se manipula el canal medular y los que sufren trauma contuso cerrado con daño de tejidos blandos.

Hasta el momento no existe una explicación universal para identificar los mecanismos fisiopatológicos que le originan, sin embargo se consideran dos posibilidades, una mecánica y otra bioquímica.

La **mecánica** es realmente simple, la agresión sobre los huesos libera células grasas que entran a la circulación venosa. Los glóbulos grasos mayores obstruyen la vasculatura pulmonar y las células más pequeñas pasan ese filtro para ingresar a la circulación sistémica a través de la cual llegan al SNC, la piel, las mucosas y la circulación de la retina.

La **bioquímica**, señala que los causantes del problema son ácidos grasos libres provenientes de diferentes sitios, pero sobre todo del sitio de la fractura, de donde entran a la circulación venosa y lesionan "bioquímicamente" a los neumocitos. Durante el trauma se liberan niveles elevados de catecolaminas que ocasionan lipólisis y liberación de ácidos grasos libres, y se eleva la proteína C-reactiva

que ocasiona aglutinación de quilo micrones en el torrente sanguíneo, formando macroglóbulos que podrían ser la causa del embolismo. También es posible que la infección, sepsis e hipovolemia, exacerben los efectos tóxicos de estos ácidos grasos.

Otra causa probable, o que por lo menos podría llegar a predisponer, es la administración de la sangre recuperada por medio de recolectores especiales durante el transoperatorio y empleada como transfusión autóloga.

El diagnóstico no es fácil ya que muchos de los datos clínicos y de laboratorio son inespecíficos, por lo que hay que tener un alto grado de sospecha, sobre todo porque la gravedad del cuadro es variable y muchos de ellos son subclínicos, sin embargo la hipoxemia es el dato más frecuente. La mayoría de los pacientes presentan por lo menos algunos síntomas durante las primeras 24 horas del traumatismo, sin embargo llegan a aparecer a las 12 horas y a veces hasta una semana después.

Una característica de este problema es que la mayoría de casos se presentan en sujetos graves, por ello se ha sugerido, que lo ideal es tratar de prevenirlo, no efectuando instrumentación intramedular hasta que el paciente este estable y sin alteraciones hemodinámicas. El manejo es multidisciplinario, particularmente con medidas de apoyo respiratorio.

Como información colateral, una de las complicaciones de la anemia de células falciformes es la necrosis de la médula ósea, y a consecuencia de ella, se produce un cuadro típico de embolia grasa pulmonar, aislándose macrófagos cargados de grasa del lavado bronquial.

El ***embolismo por polimetilmetacrilato y aire*** es una complicación bien reconocida y desde el luego temida, en los casos en los que se hace necesaria la colocación de una prótesis. Los enfermos presentan hipotensión, cuyo mecanismo hasta el momento no se ha podido explicar, pero dentro de las teorías está la posibilidad de que se debe a una reacción anafilactoide al propio cemento, o quizá una gran vaso dilatación ocasionada por sus monómeros, e incluso que probablemente el responsable sea embolismo aéreo, grasa, o microembolias por el propio metacrilato. Sea lo que sea se produce puenteo intrapulmonar que llega a durar hasta 48 horas. Eso establece una contra indicación relativa para el empleo de prótesis cementadas en sujetos con enfermedad pulmonar preexistente.

El embolismo aéreo se origina cuando una vena seccionada queda expuesta al aire y se establece un mecanismo de sifón. Existe predisposición cuando hay bajo volumen circulante, lo que no es raro en enfermos ancianos. Se debe sospechar ante un cuadro de hipotensión transoperatoria súbita que no se puede explicar por otra causa, demostrándose con el ecocardiograma, aire en la aurícula derecha. También se llega a presentar embolismo paradójico, ocasionando isquemia del miocardio y alteraciones del estado mental, si se emplea anestesia regional. Es un cuadro grave, que obliga al sospecharle, a colocar de inmediato al enfermo en decúbito lateral izquierdo, administrar oxígeno al 100%, aumentar los líquidos endovenosos y a mantener la descarga ventricular derecha con inotropicos. En casos muy graves habrá que aspirar el aire del ventrículo derecho a través de un catéter con múltiples orificios por vía percutánea y dirigido hacia dicho ventrículo.

Fracturas de la columna vertebral.

Es vital diferenciar entre lo que son las lesiones primarias al sistema nervioso en el momento del trauma, de las secundarias. Las primeras, se deben al traumatismo mismo y pueden ser debidas a laceraciones, aplastamientos, estiramientos y lesiones a los vasos que ocasionan infartos o hematomas que comprimen. Las segundas se dan *después* de la agresión, y pueden ser secundarias a este como es el hematoma compresor, sin embargo, con alguna frecuencia son iatrogénicas o bien el resultado de problemas extraespinales. Siempre hay que tener presente que realmente hasta el momento, pese a muchísima investigación, no hay manera de mejorar las consecuencias de las lesiones medulares primarias, pero si es posible *minimizar* las lesiones secundarias, lo que se traduce en menos déficit neurológico, como por ejemplo evitar llegar a la plegia (Gr. *plege* = golpe) quedándose solo con paresia (Gr. *paresis* = relajación), lo que se logra integrando un equipo con el personal de atención prehospitalaria. Siempre es indispensable pensar que el enfermo tiene lesión espinal (médula, cauda equina y columna) lo que es “*conditio sine qua non*” para inmovilizar adecuadamente, y poder efectuar las medidas de resucitación sin ocasionar más lesiones. La evaluación con todos los recursos, es indispensable antes de permitir la movilización postraumática. Incluso intubar al enfermo, si no se ha descartado la lesión, debe hacerse sin mover el cuello, lo que requiere habilidades especiales, y tener en mente que bajo ninguna circunstancia se debe efectuar tracción axial, es más que si no es posible hacerlo, se debe considerar la posibilidad de emplear máscara laríngea y si no asegurar quirúrgicamente la vía aérea. Mover el cuello sin estar seguro de que no está lesionado, ¡es un error garrafal!

Retirar las cánulas traqueales de aquellos con trauma en la columna cervical media y alta, es bastante problemático, ya que respiran con el diafragma, lo que puede ocasionar descompensación, por ello hay una tendencia a preferir la traqueotomía para su manejo, a pesar de que algunos pacientes podrían no requerirla del todo, sin embargo indudablemente evita la tragedia de la bronco aspiración o hipoxia, particularmente en los pacientes que ya no están en terapia intensiva.

La médula, al igual que el cerebro es muy sensible a la hipoperfusión; la hipotensión incrementa la mortalidad y disminuye la posibilidad de recuperación neurológica, por ello se debe reponer de inmediato el volumen necesario. Es conveniente el vendaje de miembros inferiores o su elevación, ya que hay que tomar en cuenta que en estos casos la pérdida del tono simpático por debajo del nivel de la lesión, resulta en estancamiento de líquido, con lo que se pierde la taquicardia refleja o se produce bradicardia por que el parasimpático actúa sin oposición. Puede ser útil recurrir a un alfa agonista como la fenilefrina y probablemente a la atropina, en casos con bradicardia grave.

Mantener la tensión media arterial por arriba de 90mm Hg podría ayudar a evitar periodos de hipotensión con el daño consecuente, lo que hay que prolongar por lo menos por 72 horas. Este asunto de la hipotensión es algo más que un problema hemodinámico, ya que el daño secundario por este simple hecho puede ser mayor que una lesión vertebral aparatosa que por su apariencia radiológica incline al cirujano hacia la actitud agresiva de una intervención quirúrgica, con el supuesto propósito de evitar mayor traumatismo nervioso. Desgraciadamente

no es posible hasta el momento por medio de los estudios de imagen disponibles determinar el grado de daño neurológico, en la práctica, la algunos pacientes con lesiones radiológicamente idénticas y con cuadros clínicos iguales, tienen resultados distintos, a unos les va muy bien y a otros no, a pesar de ser intervenidas por el mismo equipo. Sin embargo, en esos casos, el factor que suele distinguir a uno de otros es la hipotensión en unos y una buena perfusión en otros. Por ello, se recomienda llevar a la sala al paciente lo más estable posible, aún si para lograrlo se tiene que posponer el abordaje quirúrgico. No hay que olvidar que cualquier procedimiento sobre la columna vertebral, es procedimiento quirúrgico mayor, que por si mismo puede contribuir al colapso circulatorio y con ello ocasionar una lesión neuronal secundaria. Por eso el momento ideal no se puede estandarizar, no son ni cuatro ni seis ni ocho horas, “simplemente” lo son las condiciones hemodinámicas, las que deben determinar cuando se efectúa una mera cirugía de emergencia, sino un procedimiento quirúrgico *cuidadosamente* “planeado con urgencia”, y claro posterior a la estabilización médica. Por cierto hasta el momento ningún estudio ha demostrado la efectividad de la administración de esteroides, aunque muchos grupos los emplean.

Obviamente, en estos pacientes los cuidados generales desde el inicio también son vitales, por lo que habrá de prestar mucha atención a la ventilación, la piel, el sistema urinario y tomar medidas para evitar la trombosis venosa profunda ya que se trata de sujetos que estarán inmovilizados por mucho tiempo.

Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de *fracturas espinales* en víctimas con antecedentes de caídas de más de cinco metros de altura. Como una característica de las mismas, en el 50% de los casos son múltiples y *no continuas*, es decir se ubican en diferentes niveles, localizándose la mayoría entre T10 y L3. Así mismo las más, tienen fracturas asociadas de los tobillos, el tercio inferior de la tibia o en los pies.

Al igual que en las fracturas de otros huesos, los recursos diagnósticos para lesiones vertebrales, además de la clínica, son los RX, TAC, RNM, gamagrafía y absorciometría de energía dual.

En los niños, estas lesiones son más raras, y el clínico deberá tomar en cuenta que la apariencia radiológica de la columna infantil es diferente. Tal es el caso de la pseudo subluxación del cuerpo vertebral de la segunda cervical sobre la tercera, la que a veces se confunde con la dislocación C2-3 comúnmente denominada *del ahorcado*. Igualmente interfieren las características de la osificación de las vértebras lo que llega a generar muchas confusiones, siendo una muy frecuente por ejemplo olvidar que la apófisis odontoides no se fusiona con el cuerpo del axis hasta los 6 u 8 años, confundiendo con una fractura, o la apariencia de los cuerpos vertebrales interpretarse como aplastamientos.

En muchas ocasiones existe daño medular sin evidencia de lesión vertebral ósea o articular, lo que se debe a que los ligamentos son más laxos, la cabeza pesa más y es más grande comparada con el cuello, la musculatura cervical está menos desarrollada, los cuerpos vertebrales son más inestables, no se han desarrollado bien los procesos uncinados, existe una zona de crecimiento vulnerable sobre la placa vertebral y las facetas articulares son poco profundas en la columna cervical.

Las manifestaciones neurológicas, son muy variadas, incluyendo desde cosquilleo de los dedos y adormecimiento, hasta franca debilidad y parálisis con o sin lesión radiológica.

Fracturas de la pelvis.

Las lesiones en este anillo más frecuentes en orden decreciente, ocasionadas por accidentes con motocicleta, atropellamientos, colisiones vehiculares y caídas de más de 5 metros de altura.

Los huesos pélvicos se unen por delante en la línea media a través de la sínfisis pubiana, por detrás bilateralmente con el sacro mediante las articulaciones sacro iliacas (SI). Estas uniones son relativamente inestables, y dependen de los ligamentos para su adecuado funcionamiento estructural. La separación del pubis y de las articulaciones sacro-iliacas, en un paciente con fractura pélvica, significa que se han lesionado los ligamentos, lo que de inmediato obliga a pensar que es una lesión grave con morbilidad inmediata y tardía. Los vasos iliacos pasan muy cercanos a las articulaciones SI, por lo que existe gran riesgo de lesión vascular, generalmente a la altura de la división de los vasos iliacos internos en sus ramas anterior y posterior, cuando esta unión y sus ligamentos se lesionan. La proyección transacetabular de la cabeza femoral hacia el interior del hueco pélvico, puede lesionar el tronco principal de la arteria iliaca externa. La vejiga (sobre todo llena después de las cervezas), y la uretra están muy cercanas a la sínfisis, al recto y a la cara anterior del sacro lo que les hace vecinos en peligro permanente. El punto más débil del *anillo pélvico*, como ya se señaló es la sínfisis pubiana, y aunque las articulaciones SI son las más poderosas del organismo, cuando se alteran la integridad de la *alianza*, y existe un desplazamiento de una parte de su circunferencia, se ocasionan alteraciones en otra parte de ella.

Se han señalado los puntos débiles de la pelvis, pero aún con ellos, es una estructura muy recia que sólo una fuerza poderosa puede alterar, y esa energía, definitivamente puede afectar otras áreas anatómicas, por lo que cuando el clínico detecta alteraciones en el anillo pélvico, de inmediato debe preguntarse ¿que más daños tiene el enfermo?

Si durante la evaluación clínica de la pelvis la compresión de las alas iliacas ocasiona movilidad, crepitación o despierta mucho dolor la sospecha se incrementa, no se diga si se percibe un hueco en la sínfisis pubiana. El signo del “libro abierto” con la rotación externa y el acortamiento de una de las extremidades también orienta hacia lesión ósea. En resumen hasta en el 90% de los casos, en un paciente conciente contando con el antecedente de la biomecánica del trauma, se puede hacer el diagnóstico clínico de fractura pélvica. ¿Dolor?, ¿déficit neurológico de los nervios ciático, femoral y obturadores?, ¿equimosis en el escroto y el periné?, ¿sangre en el meato urinario?, ¿sangre en el recto?, ¿el señor tiene la próstata en su sitio?, ¿la señora tiene hematoma en el introito vaginal?, ¿laceraciones en la ingle, nalga o perineo?, ¿una extremidad se ve más corta que la otra?

Es obligado descartar en estos enfermos problemas torácicos y abdominales. El ultrasonido abdominal es excelente para identificar líquido lo que orienta hacia

la laparotomía, pero si es dudoso, se recurre al lavado peritoneal, ¡**atención!** es conveniente en casos de posible fractura pélvica, que este se haga a través del abordaje *supraumbilical* para minimizar los riesgos de punción de un hematoma pélvico ya que podría darse un resultado falso positivo.

Insistimos en que los datos clínicos son muy importantes. Los hematomas y sangre en el meato urinario, indican heridas asociadas graves, los del recto o de la vagina, obligan a considerarles como fracturas abiertas o expuestas. La próstata desplazada significa hematoma periprostática y posible lesión de uretra. Los datos del tono rectal, el reflejo bulbo cavernoso, y las funciones motoras de los pies y los tobillos deberán ser registradas periódicamente porque son un parámetro para identificar lesiones de los nervios que están en riesgo en estas fracturas, ya que los flexores pélvicos provienen de L1/2, el cuádriceps y la extensión de la rodilla de L3/4, y la dorsiflexión del tobillo y el primer ortoje de L4/5.

Cuando el paciente está estable después de las medidas iniciales en la sala de urgencia, puede ser enviado a estudios de gabinete para poder clasificarles, buscando identificar si el anillo está estable, si es inestable a la rotación, o si está inestable tanto a la rotación como verticalmente, ya que el tratamiento dependerá de ello. Es conveniente recordar que la parte posterior del anillo es el que finalmente define la estabilidad, y que a pesar de que la sínfisis sólo contribuye con entre el 10% y el 15%% de la estabilidad total, cuando la pelvis es inestable por una lesión posterior seria, la estabilización anterior ayuda mucho a la reconstrucción y a mantener la reducción.

Las posteriores suelen ser fracturas de las alas del iliaco, dislocaciones de las articulaciones sacro iliacas y fracturas del sacro. Las anteriores habitualmente son fracturas de las ramas, separación pubiana o combinación de ambas.

Cuando la fuerza agresora golpea a la pelvis de lado, desplaza la hemi pelvis impactada hacia la contra lateral lo que generalmente ocasiona fracturas de las ramas anteriores e impactación sacra del ala iliaca, quedando lateralmente inestable, pero casi siempre bien verticalmente.

Las resultantes de compresión antero posterior resultan en las llamadas de libro abierto ya que el impacto ocasiona rotación externa de una o ambas hemi-pelvis siendo las articulaciones SI el eje de rotación, llegando a arrancar los ligamentos sacro tuberosos, sacro espinales y los anteriores de la articulación, los que invariablemente estarán desgarrados si la separación del pubis es más de 2.5 cm. En casos graves en los cuales hasta los posteriores se lesionan, se pierden todos los elementos de estabilización y de sostén perineal.

En los casos en los que la fuerza agresora va de abajo hacia arriba en dirección cefálica, literalmente se separa a la hemi-pelvis ocasionando muchos daños musculares, de ligamentos y óseos. La cresta iliaca de la hemi-pelvis golpeada se ve desplazada hacia arriba en comparación con la contra lateral, y con mucha frecuencia acompañada de fractura ipsilateral de la apófisis transversa de L5.

El problema inmediato de las fracturas de pelvis es la hemorragia ocasionado por laceraciones vasculares, sobre todo de las venas y las superficies cruentas de los huesos rotos. La mayor parte de las veces, el hematoma que está fuera del peritoneo

se va conteniendo ya que al aumentar la presión en su interior, se van ocluyendo las venas. Sin embargo esto rara vez es suficiente para detener la hemorragia de origen arterial que es la principal causa del choque y la muerte.

En la sala de urgencias, se pueden inmovilizar por medio de una sábana que se coloca alrededor de la pelvis y se aprieta con la máxima presión sobre los trocánteres mayores amarrándola por delante, aunque hay que estar concientes que de dejarlas por más de 48 horas pueden ocasionar úlceras cutáneas e incluso necrosis importante. Una vez en su cama es conveniente colocar al herido sobre una hamaca pélvica.

Después de la reposición de sangre, plaquetas y demás medidas generales, se debe plantear de inmediato la necesidad urgente de “inmovilizarlas en caliente”, por medio de fijadores esqueléticos externos. En algunas ocasiones habrá que recurrir a la angiografía y embolización, situación por demás complicada y no disponible en todos los sitios, pero que afortunadamente no es tan indispensable ya que son pocos los casos que no responden a la inmovilización correcta.

Las lesiones asociadas deben ser manejadas de acuerdo a su naturaleza, pero siempre teniendo en cuenta el mejor momento para hacerlo, sin olvidar que la colocación de una sonda vesical, sobre todo en varones, podría ocasionar graves daños si no se ha descartado la posibilidad de una lesión uretral lo que se hace por medio de la uretrografía retrógrada. En los casos complicados y con lesiones abiertas, el manejo es multidisciplinario

Fracturas femorales.

Al igual que las anteriores, son el producto de traumatismos de alta energía; ponen en peligro la vida del enfermo y hasta en el 50% de los casos requieren de reposición de sangre, siendo más frecuentes en menores de 15 años y mayores de 65. La mayoría se diagnostican clínicamente detectándose deformidad y dolor en el sitio del golpe, siendo indispensable detectar otras heridas asociadas. La evaluación vascular y neurológica es indispensable, debiéndose anotar claramente las características de los pulsos antes y después de cualquier manipulación, y es conveniente compararles con los braquiales. Casi el 17% de las heridas femorales son expuestas, por lo que teniendo eso en mente, es indispensable revisar toda la extremidad y la circunferencia de la misma. Si se encuentra una lesión cutánea, debe indicarse el lavado, desbridación y manejo en el quirófano, después de haber irrigado la herida y cubrirla con gasas estériles. Muchas de estas heridas abiertas requieren varios aseos quirúrgicos y la administración de antibióticos los cuales dependen del tipo y grado de la contaminación. Las lesiones abiertas al presentar más compromiso de la lesión cortical y necrosis de la misma, se complican más frecuentemente con no uniones.

La evaluación radiológica, requiere de RX antero posteriores y laterales tanto del fémur como de la pelvis y la rodilla sin olvidar que hasta en el 30% de los casos también hay lesión del cuello femoral ipsilateral, debiéndose descartar también otras lesiones del anillo pélvico, como las dislocaciones de la cadera, fracturas acetabulares y tibiales del mismo lado. También se llegan a lesionar los ligamentos

y los meniscos de la rodilla, pero hay que recordar que con el fémur inestable, la evaluación es difícil de hacerla adecuadamente por lo que habrá que repetirla cuidadosamente después de la estabilización.

Actualmente es recomendable, para evitar problemas respiratorios, manejar quirúrgicamente a estas fracturas, tan pronto como el paciente se encuentre estable hemo-dinámicamente. Mientras se toma la decisión habrá que mantener estabilizada la fractura con un fijador externo. La fijación interna sólo se debe hacer cuando el paciente ya no este hipotenso, hipotérmico o con acidosis, ya que existe el peligro de embolismo graso. La fijación interna se puede hacer con placas o clavos intramedulares.

Osteo-necrosis.

Las oclusiones arterio-venosas de los huesos, ocasionan cambios metabólicos y estructurales que pueden ser agudos o crónicos.

La *muerte ósea* es ocasionada por interrupción de su aporte sanguíneo, el calificativo *necrosis avascular* se refiere a la osteo-necrosis en la epífisis y el de *infarto óseo* se emplea para casos de necrosis de la metáfisis o la diáfisis. La irrigación del hueso es muy abundante, por ello para que se produzca un bloqueo importante de su circulación, este debe afectar a vasos terminales. Hasta el momento no se conocen los mecanismos precisos que ocasionan la interrupción del flujo sanguíneo, de hecho podrían ser variados, habiéndose considerado causas mecánicas como trauma y las fracturas, lesión directa o presión sobre los vasos lo que sucede en las vasculitis y la enfermedad de Gaucher (1854-1918), embolismo por grasa, burbujas de nitrógeno y enfermedad de células falciformes, compromiso venoso ya sea de origen trombótico u oclusivo, y/o la participación de mecanismos inmunológicos, como los que se dan en el lupus sistémico eritematoso (LSE) y la artritis reumatoide, en los cuales se atribuye el daño óseo a vasculitis de pequeños vasos y la interacción de los esteroides. También se han considerado como responsables de la osteo-necrosis, a los anticuerpos antifosfolípido que participan en problemas semejantes en otros órganos, al igual que los factores trombofílicos de algunas enfermedades hereditarias, como lo son las deficiencias de las proteínas de la coagulación C, S, antitrombina III y resistencia a la proteína C activada. En algunos casos de osteonecrosis idiopática de la mandíbula y de la enfermedad de Perthes (1869-1927) de los niños se han hallado niveles bajos de proteína C y S. En ciertos casos de SIDA que cursan con osteo-necrosis, se ha encontrado evidencia de su asociación a anticuerpos anticardioplipina. Los bisfosfonatos, se han vinculado a necrosis de la mandíbula sobre todo cuando se les emplea por vía endovenosa, para el manejo de enfermedad ósea por metástasis, así como con algunos factores predisponentes como pobre higiene dental, extracciones de piezas, trauma oral y periodontitis. El consumo excesivo de alcohol es sin duda un factor predisponente

La enfermedad de células falciformes cursa con infartos de la cabeza del fémur y del húmero, así como en las vértebras, falanges y metatarsianos (dactilitis). En la médula ósea roja y amarilla ocasiona infartos e hiperplasia.

Es más frecuente entre los 20 y los 40 años de edad. Las lesiones aparecen típicamente en las regiones subcondrales, en las cuales la circulación es menos profusa y la necrosis compromete un área en cuña o triangular, que tiene como base a la placa subcondral y al centro de la epífisis en su punta. El cartílago articular se mantiene viable porque se nutre a través del líquido sinovial. Durante la fase de recuperación los osteoclastos reabsorben a las trabéculas necróticas, pero las que sobreviven sirven como andamio para el hueso nuevo, a lo que se ha llamado “sustitución despreciable” ya que si es lenta, podría no ser efectiva y aparecer microfracturas, las que ocasionarán el colapso del hueso esponjoso, y claro, finalmente a la destrucción de la articulación sobre todo de las de más carga. El diagnóstico se hace mediante RX, rastreos óseos y RNM, solos o combinados.

No existe tratamiento médico, el control del dolor es primordial, generalmente se prescriben antiinflamatorios no esteroideos y se recomienda evitar el apoyo sobre la zona afectada. Quirúrgicamente se ha empleado la descompresión del centro con la aplicación, según el caso, de injertos óseos vascularizados o no vascularizados, osteotomías, colocación sobre de la cabeza femoral de una prótesis metálica o sustitución total de cadera y fisioterapia enérgica. Se les ha considerado como una causa predisponente a neoplasias del hueso.

La *osteo-condritis disecante* se caracteriza por la necrosis del hueso subcondral sin afectación o con afectación del cartílago articular en cuyo caso se desprende y queda dentro de la articulación como un cuerpo extraño. No se conoce su etiología, se han considerado causas genéticas, insuficiencia arterial, osificación anormal dentro de la epífisis y trauma repetido como sucede en actividades deportivas. Aunque tiene a presentarse más en jóvenes y en el cóndilo interno del fémur, también se le encuentra en el astrágalo, el calcáneo, el codo y la rótula.

Tumores de los huesos.

“Todos los que han nacido tienen una doble ciudadanía, una en el reino del sano y otra en el reino de la enfermedad”

S. Sontag (1933-)

La mayoría de los casos, benignos o malignos, se presentan en jóvenes. Los benignos pueden ser silenciosos, pero la gran mayoría llegan a presentar dolor que aunque llega a ser permanente, tiene la característica de aparecer en reposo y durante el sueño, con localización axial y en ocasiones radicular. La presencia de una masa, sobre todo en las zonas de crecimiento es un dato muy importante, y aceptando que todos los huesos sin excepción pueden afectarse, las manifestaciones locales suelen ser muy típicas de acuerdo a las estructuras comprometidas, y son ocasionadas por compresión, oclusión o invasión. En un número importante, la primera manifestación es una fractura patológica.

Los RX siguen siendo un instrumento diagnóstico de gran utilidad y aunque tienen limitaciones en relación a los tejidos blandos, permiten identificar la anatomía ósea. Las placas de tórax también son indispensables para la evaluación

integral de los enfermos. La *angiografía* ha venido a menos y se ha visto desplazada por la RNM, sin embargo sigue siendo de utilidad para la embolización prequirúrgico de lesiones muy vascularizadas. La *tomografía con emisión de positrones* (TEP) proporciona una imagen “funcional”, con la demostración de la actividad metabólica del tumor. Los *gama gramas* con radioisótopos permiten identificar lesiones en diferentes áreas del esqueleto, y siguen siendo el estudio ideal para hallar metástasis, sin embargo no hay que olvidar que también detecta sitios en los que existen intentos de reparación ósea, por lo que no es de utilidad en las lesiones meramente líticas-destructivas, como las del mieloma múltiple, del sarcoma de Ewing o de algunas metástasis del tiroides y el riñón. Se pueden efectuar algunos *gama gramas* específicos, por ejemplo empleando galio que permite identificar infiltración linfomatosa, o con azufre para detectar áreas de reemplazo medular. El *US*, aunque con limitaciones es útil para evidenciar lesiones quísticas y quizá orientar en la toma de biopsias con aguja. Cuando otros recursos no son valiosos por algunas limitaciones técnica, como los artefactos generados por la presencia de implantes, el *US* es una alternativa bastante útil para detectar recurrencias. La *TAC* introducida en los setentas revolucionó el estudio de estas neoplasias, permitiendo evaluar la integridad cortical, detectar matriz mineralizada no muy evidente y la demostración de una capa delgada de corteza, en lesiones expansivas o masas con calcificaciones, lo que ayuda al diagnóstico diferencial. Las *TAC* de tórax y el abdomen permiten la estadificación al demostrar metástasis y linfadenopatías, y siguen con mucho siendo ideales para este propósito, también guían efectivamente para la toma de biopsias. La *RNM* tiene la grandísima ventaja de contar con numerosos planos sin pérdida de la resolución de la imagen, que un 50% más clara en las masas musculares que por medio de los *RX* y la *TAC*, con lo que se identifica mejor la extensión de la lesión, así como su proyección hacia los tejidos blandos, la infiltración a la médula, el estado de los nervios y los vasos y también diferenciando una lesión tumoral de un hematoma. Igualmente es ideal para demostrar lipomas intraóseos.

Tumores benignos.

Los *osteochondromas* son los tumores más comunes. Están compuestos por hueso sano con un casquete de cartílago del que se desprende la tumoración. Se continúan con el canal medular y la corteza, llegando a ser pedunculados o sésiles. Afectan más a la metafisis de los huesos largos, pero se han descrito casos en la columna vertebral. Es posible que se presente como un síndrome hereditario en el cual el gene *EXT1* (exostosis múltiple 1) del cromosoma 8q24, funciona como un gene clásico supresor de tumor existiendo lesiones múltiples. El 85% son únicos y no hereditarios. Se han asociado también a la exposición a tratamientos de radiación corporal total, pero aún en esos casos no parece estar asociado a malignidad. Si son sintomáticos habrá que removerlos quirúrgicamente, algunas veces se ha reportado su mutación a condrosarcoma. Radiológicamente se aprecian como una muy “natural” proyección exofítica del hueso.

Los *osteomas osteoides* son lesiones de menos de 2 cm en diámetro muy dolorosas, localizándose más frecuentemente en los huesos largos y las vértebras.

Están formados por osteoide, osteoblastos y osteoclastos, rodeados por tejido conectivo y hueso. Tienen como característica muy peculiar que aunque el dolor responde bien a los AINES, sorprendentemente lo hace mucho mejor a la aspirina. No se les considera premalignos, pero son impredecibles en su comportamiento ya que pueden permanecer estables o crecer. Radiológicamente, se caracterizan por tener esclerosis ósea en la periferia, con un centro radio-lúcido que histológicamente contiene trabéculas óseas organizadas, y tejido conectivo fibroso vascular. Se maneja quirúrgicamente asegurando, para evitar recurrencia, la resección del centro o nido. Parece ser que también dan buenos resultados la ablación mediante láser, inyecciones de alcohol y la radiofrecuencia.

Los *osteoblastomas*, se parecen a los osteomas osteoides, sin embargo la diferencia es su comportamiento clínico ya que **no se presentan** con dolor nocturno intenso suprimido rápidamente por salicilatos. También se les encuentra en los huesos largos y en las vértebras, sobre todo en el arco posterior aunque se suelen extender a los cuerpos vertebrales. Generalmente el dolor es “sordo”, localizado al lado de la lesión y si bien afecta más a < 30 años, a veces lo hace a mayores de esa edad. Excede los 2 cm de diámetro y por ello se presentan con más manifestaciones de compresión a estructuras vecinas incluyendo a la médula. Histológicamente son ricos en tejido osteoblástico y aunque se asemejan a los osteomas osteoides, el patrón trabecular es más desorganizado. Radiológicamente tienen algunas variaciones entre si, aunque generalmente se parecen en ello también a los osteomas osteoides, con el centro radio-lúcido y el borde esclerótico, pero son más grandes, se expanden más presentando muchas hiperdensidades pequeñas y un borde periférico esclerótico; a veces se ven muy agresivos asociándose a bastante destrucción ósea y proyección hacia los tejidos blandos. La TAC y la RNM permiten el diagnóstico. Por su tamaño, al no haber forma de detectar a los más de los menos agresivos, y dado a que algunas veces la resección quirúrgica completa llega a implicar algún daño colateral como es el caso de los localizados en la columna vertebral o la mano, motivan al cirujano a ser menos audaz, prefiriendo únicamente la remoción marginal de la lesión. Desgraciadamente algunos son bastante agresivos y llegan a recurrir hasta en un 50%; por ello, la resección en bloque es más segura, pero obviamente a menudo no es posible efectuarla de primera instancia.

El tumor *de células gigantes*, es una neoplasia ¡agresiva . . . a pesar de ser benigna! Constituye entre el 4% y el 8% de los tumores primarios del hueso y el 20 % de los no malignos. Generalmente se les localiza en la metafisis yuxta-articular, es decir se le halla en la zona metafiseo-epifisiaria de los huesos largos, sobre todo en la zona de la rodilla (50%), pero también afecta a otros sitios incluyendo los cuerpos vertebrales y el sacro, en donde es excéntrico, lo que le diferencia del cordoma. Se caracteriza por estar formado de células mono nucleares alargadas del estroma, acompañadas de otras más multinucleadas, de distribución uniforme, así como zonas de necrosis café oscuras. Sólo rara vez se presentan antes del cierre de la placa epifisiaria y como característica también afecta a sujetos mayores de 50 años. En algunas ocasiones, aunque es raro llegan a ser multicéntricos y en ese caso, habrá que hacer el diagnóstico diferencial con los tumores café del

hiperparatiroidismo. También puede ser metacrono o secuencial. El dolor es el síntoma cardinal seguramente ocasionado por la destrucción ósea, lo que también le predispone a fracturas patológicas que afectan al 12% de todos los casos. A veces se palpa una masa en la zona comprometida. Dado que se localizan cerca de las articulaciones, los síntomas llegan a hacer pensar en problemas articulares o de columna, y claro, como ocasionalmente invaden tejidos blandos, se confunden con tumores malignos. Radiológicamente se muestra dentro del hueso, una lesión meramente lítica y excéntrica, la RNM es ideal para valorar la extensión total del tumor y la TAC también ayuda, pero el diagnóstico sólo se efectúa por medio de la biopsia ya sea con aguja o abierta. El tratamiento va orientado al control local y la preservación de la función. Se prefiere el curretage o raspado aunque esto tenga entre el 25% y el 50% de recurrencias; afortunadamente, hoy día con una mejor imagen de la lesión y más recursos en instrumental, se ha empezado a bajar a un 20%, lo que requiriere incluso métodos ingeniosos de visualización intracavitaria, que permiten raspar por dentro algunas proyecciones saculares. Se ha sumado a esto, la aplicación de compuestos como fenol, nitrógeno líquido, cemento de huesos, peróxido de hidrógeno, cloruro de zinc y últimamente cauterización con rayo de argón, crió-cirugía e injerto óseo. En lesiones muy vascularizadas se indica embolización previa al manejo quirúrgico. Existen series en las cuales se reportan resultados buenos con resecciones semejantes a las empleadas para remover sarcomas, aunque en ciertos sitios como la columna esto es por demás agresivo, por ello, en esos sitios difíciles se recomienda radioterapia, pero siempre existirá el riesgo de que se malignicen o aparezca sarcoma posradiación. Tienen a recurrir, pero si lo van a hacer, esto se da dentro de los primeros 18 meses y sólo ocasionalmente después de 36; estas lesiones se manejan igual que el primario. Estos tumores considerados como *benignos* comparten con los malignos una pésima "habilidad": hasta el 35 % de los casos cursan con metástasis pulmonares las que son idénticas histológicamente a las que se localizan en los huesos. Este fenómeno se asocia más a las localizadas en el radio y el sacro y a aquellas con múltiples recurrencias, rara vez son lesiones pulmonares múltiples, crecen lentamente y deben researse por toracotomía. En conclusión, aunque se califican como una lesión benigna, también se podría considerar como de baja malignidad. En pocas palabras es una lesión de conducta impredecible.

El *fibroma condromixoide* es una lesión bastante rara que se localiza típicamente en los extremos metafisiarios de los huesos largos tubulares como la tibia; rara vez es superficial. Afecta a todos los grupos de edad, aunque quizá son más frecuentes entre los 20 y los 40 años. Casi no duelen, pero en los pies son molestos, en las manos se detecta poco tiempo después de su aparición, como una tumoración que duele a la palpación. Radiológicamente se aprecia una zona lítica, lobulada, con septos, expansión cortical y bordes escleróticos, que veces se confunde con un fibroma no osificado. Histológicamente se aprecian células estrelladas, alargadas y agrupadas en lóbulos rodeadas de un ambiente mixoide o condroide. En algunas ocasiones se parece al condrosarcoma porque hay algunas células atípicas. Se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con condroblastoma, mixoma y quiste aneurismático. El manejo es quirúrgico, con extirpación o curretage; puede recidivar.

Los *condroblastomas* sólo constituyen el 1% de los tumores benignos. Se originan a partir del cartílago inmaduro, con tendencia a localizarse en la zona epifisiaria de los huesos largos, siendo su sitio predilecto el extremo inferior del fémur, aunque se puede encontrar en otros sitios como la columna vertebral. Generalmente afectan a adolescentes y adultos jóvenes predominando más en hombres 2:1. El dato clínico más relevante es dolor que se confunde con un posible problema articular. La imagen radiológica típica es la de una lesión excéntrica osteolítica, localizada en la epífisis con expansión metafisiaria y adelgazamiento cortical. Microscópicamente parece una lesión condroide, que al microscopio muestra células redondas o poligonales que semejan condroblastos, con una matriz intercelular cartilaginosa, además de algunas células gigantes multinucleadas y calcificación focal. Muy ocasionalmente hay extensión a tejidos blandos, y los vertebrales, casi siempre se diagnostican al estudiar el origen de alteraciones neurológicas. El manejo es quirúrgico, de preferencia con la extirpación si es posible; de no serlo, el curetaje con la colocación de cemento o injerto de hueso es una buena alternativa, aunque desgraciadamente tiende a recurrir a veces en más del 50% de los casos, además unos cuantos dan metástasis pulmonares, las cuales deben removerse quirúrgicamente.

Los *quistes aneurismáticos* de hueso, son lesiones quísticas, no neoplásicas, expansivas, osteolíticas y llenas de sangre, que se presentan habitualmente en los huesos largos aunque el 30% lo hacen en la columna vertebral. A pesar de ser benignos, crecen hacia los tejidos y llegan a comprimir por ejemplo a la médula. Cursan con dolor y la masa se llega a palpar. Los de localización vertebral deben atenderse de inmediato ya que crecen rápidamente. Radiológicamente se ve como una lesión lítica rodeada con una “*cáscara de huevo*” de origen cortical, a veces no se puede diferenciar del tumor de células gigantes. La resección con injerto de hueso resuelve el problema aunque no siempre se puede hacer por su localización, por lo que se indica el curetaje con la aplicación local de fenol, alcohol, o la crioterapia con nitrógeno líquido.

Existen otras lesiones benignas, menos frecuentes sin embargo las señaladas son las que se encuentran más seguido. Como seguramente ya se desprendió de la lectura anterior, el dolor, el efecto de masa y los estudios de imagen son los elementos que permiten al clínico identificar una lesión; la biopsia hace el diagnóstico, y obviamente, en todas es conveniente revisar el tórax. En términos generales, su manejo quirúrgico es semejante y siempre existe la posibilidad de recidivas. Algunas, tanto por el efecto de masa como porque dan metástasis, se comportan como malignas.

Las lesiones óseas en un hueso que se puede sacrificar, como una costilla, pueden tratarse si problema con su remoción, pero muchas, aunque deberían ser tratadas con extirpación total, dado que se localizan en la metafisis y en la epífisis de los huesos largos, requieren de la remoción de segmentos relativamente importantes del hueso afectado lo que resultaría en compromiso del crecimiento en niños, además de la pérdida de una superficie articular que requieren reconstrucción con injertos o prótesis. El curetaje requiere de menor reconstrucción pero a veces recidivan, por ello se la sugerido rellenar el hueso resultante con diferentes

sustancias. Actualmente, la criocirugía con una rociada de nitrógeno líquido, se ha convertido en un recurso estándar de manejo, siendo los resultados semejantes a los que proporciona una resección marginal.

Tumores malignos.

“No nos permitamos ser negligentes al no dar crédito al patólogo laborioso, que con sus estudios sobre la histología de los sarcomas, nos ha guiado hacia una clasificación definitiva”

FA Belsey FACS

La palabra sarcoma (Gr. *sarx*, *sarkos* = carne) es de la época de Galeno (AC.130-200) y describe a un *“crecimiento carnoso”*. Se emplea para denominar a los tumores que se originan de las células mesenquimatosas, que son las mismas que forman al tejido conectivo como hueso, grasa, músculo, cartílago, tendón y ligamentos. Hasta la fecha se les sigue denominando de acuerdo al tejido maduro con el que más se asemejan, pero ahora se cuenta con la definición inmunohistoquímica para clasificar lesiones difíciles de agrupar, e igual sucede con marcadores genéticos para entender su patrón de crecimiento. Todos ellos, junto con la clasificación molecular del cáncer, acelerada por los estudios sobre el genoma humano, han permitido establecer las diferencias biológicas de los diferentes tumores. Cuando se conoce el como, se pueden establecer estrategias adecuadas para tratarlo, y sobre todo para diseñar alternativas terapéuticas para cada uno en particular.

El *osteosarcoma* es un tumor maligno primario de hueso con gran tendencia a dar metástasis. Puede presentarse en cualquier edad, sin embargo afecta más a sujetos en la segunda década con un pico de incremento en la senectud. Se localizan sobre todo en las áreas de rápido crecimiento como el fémur distal y la tibia proximal. En el anciano aparecen como secundarios a tratamientos, sobre todo en zonas radiadas o con patología ósea previa, como es el caso de la enfermedad de Paget. Después de los 60 años, se localizan más en los cuerpos vertebrales, en donde por cierto su pronóstico es malísimo.

No se conoce con certeza la causa, pero en algunos de ellos son comunes las anormalidades cromosómicas; en ciertos pacientes con retinoblastoma se encuentra una mutación en el gene Rb supresor de tumor, con riesgo elevado de desarrollar osteosarcoma y otras neoplasias. En el síndrome de Li-Fraumeni existe una mutación del gen supresor de tumor p53. Ambos, genes Rb y p53 participan en la regulación del ciclo celular. También suelen encontrarse como secundarios a acondromatosis, exostosis hereditarias múltiples y displasia fibrosa.

El dolor y la hinchazón, en o cercana a una articulación son los datos cardinales de este y otros tumores, pero curiosamente muchos enfermos refieren como causa el estar haciendo ejercicio, por lo que se retarda el diagnóstico, sobre todo si cursa con fiebre, pérdida de peso y malestar general, lo que orienta hacia osteomielitis. Desgraciadamente, hasta el 25% de los enfermos ya tienen metástasis pulmonares al momento de hacerse el diagnóstico.

Afectan más a las regiones metafisiarias con extensión a las partes blandas y formación de hueso nuevo. Histológicamente se aprecian “células de sarcoma”, provenientes del estroma, las que son alargadas inmaduras y formadoras de osteoide. A veces hay que hacer el diagnóstico, no sólo con la biopsia sino con la correlación de esta con los datos de imagen, en la cual existe un aspecto típico de osificación radial llamado de “explosión solar”, asociada a destrucción ósea con lisis o esclerosis y extensión periosteal. Se deben obtener radiografías de tórax y de **todo** el hueso afectado, complementadas con TAC o RNM. Los subtipos paraosteal y periosteal podrían ser menos agresivos. Anteriormente, la amputación era el único recurso, sin embargo actualmente en la mayoría de los casos se puede evitar con técnicas de “salvamento” en las cuales la resección del tumor, se acompaña del implante de alo injertos de cadáver, homo injertos vascularizados o de prótesis, seguido de quimioterapia con combinaciones de varios agentes, entre los que se incluyen dexametasona, cisplatino, metotrexate, ifosfamida y ciclofosfamida. Los localizados en la pelvis tienen mal pronóstico.

El tratamiento es la resección quirúrgica con quimioterapia adyuvante. El papel de la radiación es discutible aunque muchos grupos la emplean. En general la supervivencia a 5 años es del 70% pero de existir metástasis al momento del diagnóstico, esta cae a no más del 20%.

El *condrosarcoma* pueden originarse “*de novo*” y en tal caso se consideran primarios, pero también pueden ser el resultado de la degeneración maligna de un osteocondroma o un condroma por lo que en esos casos se llama secundario. Afecta más al tórax, pelvis y huesos largos de personas mayores de 30 años. Algunos son centrales ubicados dentro del canal medular. Los que se desarrollan en la superficie ósea, son el resultado de la transformación maligna de un osteocondroma. Se caracterizan por estar formados de masas de cartílago con calcificaciones focales, y radiológicamente se aprecian masas expansivas óseas, así como lesión con alteración de la cortical y patrón lítico, con extensión a tejidos blandos. El manejo es radical, con la resección en bloque y en su caso la amputación. Ni la radio ni la quimioterapia han sido exitosas.

La “familia” de los llamados *tumores de Ewing* (el sarcoma y el tumor primitivo de neuroectodermo) se puede presentar tanto en el hueso como los tejidos blandos. Es la tumoración más frecuente, después del osteosarcoma, en niños y adolescentes y son muy raros en asiáticos y africanos; constituyen entre el 10% y el 15% de los tumores primarios de hueso. No se asocian a la exposición a radiaciones ni tienen alguna característica de índole familiar, aunque se sabe que el 95% de los pacientes tienen alteraciones cromosómicas con translocaciones t (11; 22) o t (21; 22). Se presentan con dolor, hinchazón o masa y si hay fiebre se confunde con osteomielitis. Los RX muestran destrucción lítica, reacción perióstica muy agresiva, violación cortical y una masa en tejidos blandos, sin embargo hasta en el 40% de los casos esto no se aprecia, cuando el paciente busca atención por el dolor. Histológicamente se encuentra cierto grado de diferenciación neural, lo que se detecta con tinciones especiales para proteína S o expresión de la enolasa neuronal-específica. Se caracterizan, por ser unos de los tumores con más altas posibilidades de cursar con micrometástasis, lo que obliga a que se trate con quimioterapia, con combinación

de hasta seis compuestos distintos, incluyendo vincristina, dactinomicina ciclofosfamida, doxorubicina e ifosfamida además de la resección del tumor. Se han reportado sobrevividas de hasta el 70% a cinco años. Las recaídas tienen muy mal pronóstico, aquellos con algunas metástasis pulmonares, se benefician con la resección. En ocasiones si el caso se considera candidato, se aplican dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante de células madre hematopoyéticas.

El *histiocitoma fibroso maligno* es raro. Si es de aparición “espontánea”, se llama primario (70%) y afecta más a jóvenes; si se asocia a alguna enfermedad previa del hueso, como enfermedad de Paget, infarto óseo o displasia fibrosa, se denomina secundario (30%). Se encuentra más en pacientes senectos, algunos se han relacionado con implantes metálicos. Generalmente se presentan como una masa dolorosa vecina de una articulación mayor, siendo más frecuentes en la tibia y el fémur, pelvis, omóplato y extremo superior del húmero. Radiológicamente se muestra destrucción cortical con anatomía trabecular perdida y una zona de lisis, en ocasiones se manifiesta por fractura patológica. Tiende a invadir a los tejidos blandos. La mayoría son muy agresivos y están formados de espirales de fibroblastos, células gigantes multinucleadas, otras espumosas mononucleares y desde luego histiocitos. Existe pléomorfismo y mitosis. Frecuentemente dan metástasis pulmonares. El manejo es multidisciplinario, a base de resecciones en bloque y varios regímenes de las mismas drogas empleadas para combatir a otros sarcomas óseos.

Los *cordomas* constituyen entre el 1% y el 4% de los tumores malignos de hueso. Se originan de la notocorda, la que se extiende desde la base del cráneo hasta el cóccix, y que a medida que se desarrolla el embrión, va siendo englobada por lo que serán los cuerpos vertebrales, algunas de estas células quedan entre las vértebras y formarán los centros de los discos intervertebrales; obviamente los cordomas se originan de los remanentes de la notocorda. El 50% se localizan en la región sacro-coccígea, el 35% en el área eseno-occipital y el 15% en otros sitios aunque son raros en las zonas torácica y lumbar. A diferencia de los demás tumores malignos tienden a presentarse más en personas entre la quinta y sexta décadas de la vida. Son altamente destructivos a nivel local y con marcada tendencia a recurrir después de la extirpación. El dolor es la manifestación cardinal y otras más como los datos de compresión, serán variables de acuerdo al sitio en donde se localiza, sin embargo el adormecimiento, la debilidad muscular y la constipación o incontinencia son frecuentes. Los de la región del sacro son los más silenciosos, por lo que se diagnostican generalmente cuando ya son grandes. Dan metástasis hasta en el 48% de los casos a pulmones, hígado, ganglios linfáticos, cerebro y otros huesos y rara vez a la piel. Radiológicamente se aprecian como lesiones con gran daño óseo, a veces relacionadas con masa en los tejidos blandos, osteo esclerosis, expansión ósea y calcificaciones hasta en el 70% de los casos. La TAC y la RNM son muy útiles para la visualización completa. Histológicamente, se identifican cuerdas largas de células de diferentes tamaños, separadas por un estroma mucinoso, siendo típicas las llamadas de “burbuja” o *fisaliforas* (Gr. *Physallis* = burbuja + *phoros* producir). Se manejan con extirpación en bloque y altas dosis de radioterapia. Hasta el momento, ningún esquema de quimioterapia ha sido efectivo.

En resumen, los sarcomas óseos no son demasiado frecuentes, pero sí requieren medidas extremas para su tratamiento, sobre todo en niños en donde la amputación de alguna extremidad definitivamente es una tragedia. El desarrollo de esquemas novedosos de quimioterapia, el manejo adecuado de la radioterapia, y la posibilidad de preservar una extremidad, particularmente en el momento en que el esqueleto está creciendo, y cuando se tiene que reseca una placa de crecimiento, es un reto de proporciones mayores, el que se enfrenta por medio de la reconstrucción de los defectos óseos resultantes, por medio de opciones biológicas, no biológicas o combinadas, lo que actualmente permite obtener una extremidad funcional. Hoy en día la mayoría de los pacientes que se diagnostican y tratan cuando aún no tienen metástasis, pueden aspirar a una sobre vida de cinco años con cirugía combinada con quimioterapia y/o radiación.

Desgraciadamente, la radiación en los niños puede llegar a influir, como un daño colateral en el desarrollo óseo, lo que resulta en disminución de la estatura, considerándose que 20 Gy es el límite máximo recomendado para no causar alteraciones, claro que eso puede variar de hueso a hueso, ya que los largos suelen soportar hasta 30 o 35 Gy. Estos cambios, puede producir escoliosis y sifosis con desarrollo asimétrico de los cuerpos vertebrales, siendo más rara la osteopenia y la necrosis avascular. En conclusión, el desarrollo óseo posradiación, dependerá de la dosis total y de la edad del paciente al momento del tratamiento.

Mieloma múltiple. (MM)

Esta patología es causante del 1% de las muertes ocasionadas por cáncer, su etiología se desconoce. Se caracteriza por el acúmulo, de células plasmáticas malignas en la médula ósea, las que producen una inmunoglobulina **monoclonal**, habitualmente IgG o IgA. Entre las manifestaciones de este problema, se encuentran fatiga, infecciones bacterianas repetidas, anemia, lesiones osteolíticas e insuficiencia renal. La proteinuria de Bence Jones (1814-1873) es un elemento más que obliga a pensar en esta patología.

Tiene una incidencia anual de aproximadamente 4 por 100,000, abarca el 10% de las neoplasias hematológicas, y afecta a pacientes entre los 40 y los 80 años, siendo más frecuente después de los 70.

Aunque como se señaló, es de origen desconocido, es evidente, su asociación a la relativamente común gamopatía monoclonal IgG o IgA ya que en un periodo de hasta 30 años, el 16% de quienes la presentan, desarrollan MM, por lo que a estos portadores hay que seguirles de por vida para evitar un retraso en el manejo de la enfermedad. Existe una franca evidencia del padecimiento, si a las manifestaciones clínicas ya señaladas, se asocian un muestra de médula ósea con más del 10% de las células plasmáticas atípicas, y alguna inmunoglobulina monoclonal en el plasma, o de sus cadenas ligeras en la orina. La magnitud de las lesiones óseas, la gravedad de la hipercalcemia y el grado de anemia, dan una idea de la masa existente de células de mieloma, ya que la patogénesis de estos datos clínicos depende del microambiente existente en la médula ósea, y lógicamente tienen un valor pronóstico. En algunas ocasiones, existen todos los datos señalados, menos la proteína monoclonal, a esta variante se le llama *mieloma no secretante*.

En términos generales, con el mejor acceso a servicios médicos, el diagnóstico se hace más en una fase de “apatía” o de enfermedad localizada, y menos en casos graves tardíos, cuando las manifestaciones clínicas ya son floridas. Muchas veces, lo que actualmente se detecta es una gamopatía monoclonal sin un aparente significado, o bien la asociación de esta a células plasmáticas atípicas en la médula ósea, sin anemia, sin lesiones óseas y sin insuficiencia renal, lo que constituye un cuadro de *mieloma latente*, mieloma solitario o plasmocitoma extramedular.

La RNM permite identificar hasta en el 50% de los pacientes, compromiso de la médula ósea de las vértebras en lo que se llama *mieloma apático o indolente*, es decir aquel que es asintomático, con menos de cuatro lesiones osteolíticas, y función renal normal. Más aún, en hasta un 30% de los sujetos con plasmocitoma solitario, se demuestran por medio de la RNM, anomalías de la médula ósea idénticas a las del mieloma múltiple.

Las *células plasmáticas* normales en la médula ósea que no se dividen y tienen una supervivencia prolongada, constituyen menos del 1% de los mononucleares, produciendo casi toda la IgG e IgA del suero. Sus precursores son plasmoblastos que de los ganglios linfáticos emigran hacia la médula ósea. Una vez que estas células B ingresan al canal medular, se transforman en células plasmáticas y dejan de proliferar, para que después de varias semanas o meses mueran por apoptosis. A diferencia de estas, las células del MM, son inmaduras y se parecen a los plasmoblastos produciendo muy pocas inmunoglobulinas, la mayoría son aneuploides y sus cromosomas están alterados tanto numéricamente como estructuralmente, lo que les impide que se diferencien y tengan una muerte normal, por lo que continúan proliferando y acumulándose en la médula ósea. Para su supervivencia y crecimiento, es esencial la interacción con la leucina-6.

Las células del mieloma se reproducen lentamente en la médula, y aunque tienden a confinarse ahí, ahora se sabe que en algunos pacientes las hay circulando, lo que hace que el tumor se disemine hacia otros sitios tanto de la médula como del organismo.

En los casos típicos se encuentran por medio de las placas simples, fracturas patológicas hasta en el 50% de los portadores, y el diagnóstico se confirma en muestras de médula ósea. Para darse una idea del grado de avance se debe estudiar todo el esqueleto. Las vértebras más afectadas son las dorsales inferiores y las lumbares superiores, y tanto la TAC como la RNM, permiten establecer el grado de compromiso de la integridad vertebral, evaluar el grado de compromiso del canal medular y su contenido, así como del ser el caso, de las raíces nerviosas.

Lo que más determina la morbilidad del MM, es el que las células malignas residan en el hueso, en cuyo microambiente estas instigan la pérdida focal de hueso quizá debido a la desregulación del remodelado óseo, por lo que los enfermos se presentan literalmente con múltiples agujeros, que son ocasionados por lesiones osteolíticas, las que generan dolor e hipercalcemia y predisponen a las fracturas. Existe una actividad osteoclastica “aberrante” lo que explica porque los bisfosfonatos impiden la formación de las lesiones focales, pero desgraciadamente a pesar de ello, no hay depósito de hueso nuevo de parte de los osteoblastos, lo que sugiere que tanto los osteoclastos como los osteoblastos están “perturbados” en esta enfermedad.

Las lesiones de la columna, se manejan conservadoramente con analgesia y soporte externo, aunque se han desarrollado algunas técnicas percutáneas para tratar de aliviar la compresión. Los bisfosfonatos, los ácidos pamidronico, clodronico y zoledronico han tenido eficacia previniendo más daño óseo. Los corticoides y la radioterapia pueden ser útiles después de la descompresión quirúrgica o estabilización. La quimioterapia es la base del manejo y en los últimos años, se han sumado a los recursos terapéuticos, el trasplante de células hematopoyéticas, los análogos de la talidomida y el bortezomib.

Linfoma óseo.

La localización ósea del linfoma no-Hodgkin, se presenta en el 15% de los pacientes portadores de esa neoplasia en otras áreas del cuerpo, siendo más frecuente después de los 60 años, pero con casos representativos en casi todas las edades. El dolor es el síntoma más frecuente (67%) siendo más afectados los de la pelvis, el fémur, las vértebras y las costillas; ocasionalmente tiene presentación multifocal. A pesar del dolor, y de no existir datos de fractura patológica o compresión medular y/o radicular, en general no es incapacitante. Se tienden a localizar más en la diáfisis, pero puede haber compromiso muy extenso de todo el hueso. Los RX muestran un patrón lítico-esclerótico, a veces otras con corteza engrosada y periostio normal, y en algunas que tienen mucho daño intramedular demostrado por RNM o gamagrafía, las placas simples o son normales o tienen cambios mínimos. Al igual que en otras neoplasias de hueso, la biopsia es indispensable para establecer el diagnóstico. Microscópicamente se encuentra células linfoides grandes y pequeñas, algunas parecen sarcomatoides y otras no se pueden diferenciar de las del sarcoma de Ewing o carcinoma indiferenciado, en estos casos el diagnóstico se hace a base de tinciones inmunohistoquímicas. El tratamiento primario es la quimioterapia. Para el control local la radioterapia da buenos resultados, ocasionalmente se opta por la resección quirúrgica. En términos generales, la localización linfomatosa únicamente ósea, es de mucho mejor pronóstico que aquellos que tienen enfermedad sistémica.

Plasmacitomas.

Representan entre el 2% y el 10% de los tumores de células plasmáticas y tienen buena respuesta a la radioterapia. Llegan a ocasionar compresión directa de las raíces nerviosas.

Metástasis óseas.

Es conveniente recordar que aún los tumores más pequeños, pueden desprender células que entran al torrente sanguíneo y que se convierten en *células tumorales aisladas* (CTA). Si el cirujano pudiese detectar estas células en la sangre, podría contar con un excelente recurso para identificar a portadores de cáncer en etapas muy tempranas, es decir, mucho antes de que este diese una manifestación clínica, y claro incluso podría iniciarse tratamiento sistémico en etapas verdaderamente incipientes. Las células tumorales diseminadas (CTD) que se quedan atrapadas en la médula ósea, seguramente están en hibernación con poca o nula reproducción hasta que por alguna razón lo empiezan a hacer. Sería ideal poder identificarles siempre

en ese estadio, y a pesar de que no sería fácil destruirles con quimioterapia porque no se reproducen, sería de utilidad para poder establecer un factor pronóstico.

Una vez que se activan, se inicia irremediablemente el daño óseo que cuando se da a través de metástasis evidentes, ya es una complicación del cáncer, seria y bastante costosa. Se presentan en el 70% de los tumores malignos avanzados de la mama o la próstata, y de entre el 15% al 30% en los de cáncer pulmonar, colónico, gástrico, vesical, uterino, rectal, tiroideo o renal. La aparición de metástasis óseas, prácticamente lo hacen incurable, por ejemplo en los de mama cuando más sólo el 20% de los casos llega a una sobrevida de cinco años. Las células malignas no lesionan al hueso de manera directa, lo hacen a través de la producción de algún factor que inhibe o estimula a los osteoclastos y a los osteoblastos, por ello se suelen considerar como metástasis osteoblásticas u osteoclásticas, lo que sin embargo sólo representa dos extremos de lo que es la desregularización del remodelado óseo. Pueden cursar ambas al mismo tiempo o ser mixtas en un mismo sitio, por ejemplo las de cáncer mamario tienen de un 80% a un 85% de osteoclásticas, con 15% al 20% osteoblásticas, y desde luego se produce formación secundaria de hueso como respuesta a la destrucción, lo que hace posible detectar lesiones osteolíticas por medio del gamagrama, ya que este detecta zonas donde la formación de hueso es muy activa; en el lado contrario, en el 50% de los casos de mieloma las lesiones son líticas “puras” **sin** neo formación ósea, y por ello el gamagrama a pesar de existir muchas lesiones, no señala los sitios lesionados. Otro ejemplo es la reabsorción de hueso en las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata, por lo que los medicamentos que la bloquean pueden disminuir tanto el dolor como el riesgo de fracturas patológicas.

Las razones para la aparente predilección de las células malignas circulantes en el torrente sanguíneo, para anidarse en el hueso, dependen probablemente de las características funcionales y morfológicas del esqueleto. Lo primero, es el altísimo flujo sanguíneo a las zonas óseas en donde hay más médula roja, como son vértebras, cráneo, pelvis, esternón, costillas, los extremos proximales del húmero y el fémur. En ellos, la matriz ósea y las células del estroma de la médula, son ideales para que las células tumorales, por medio de las moléculas adhesivas que producen, se adhieran a ellas y puedan iniciar cómodamente una exagerada producción intensa de factores angiogénicos y osteo-absorbentes a lo que se suman todos los factores de crecimiento en el microambiente medular del hueso, en donde encuentran un terreno fértil que evidentemente favorece su crecimiento en esa localización. En la mano aunque raras (0.1%), generalmente se asocian a primarios pulmonares (40%) renales (13%) y de mama (11%) afectando en orden decreciente a las falanges distales, los metacarpianos y las falanges proximales, ahora bien ¿Por qué? Desde luego todavía hay bastantes interrogantes en todos los mecanismos que intervienen, y a pesar de que se han tratado de identificar marcadores bioquímicos que permitan detectarles cuando aún son asintomáticas, esto no se ha logrado. Otra incógnita por ejemplo es el hecho de que las asociadas a primarios renales y tiroideos, casi siempre son únicas.

Las metástasis óseas ocasionan fracturas patológicas vertebrales y en otros huesos, compresión de la médula, complicaciones de las fracturas en otros sitios, e

hipercalcemia. A ello se suma por un origen iatrogénico, el daño de las radiaciones sobre el hueso normal vecino de una zona de lesión, el dolor y la inmovilidad.

Otro mecanismo de compromiso óseo a consecuencia de un tumor maligno, es la invasión por contigüidad, lo que es bastante raro, siendo más frecuente, por neoplasias torácicas hacia las costillas.

Actualmente se tratan con bisfosfonatos y de ser necesario radioterapia paliativa, además del manejo del dolor y en su caso de las fracturas patológicas.

Osteomalacia Oncogénica. (OO)

La osteomalacia inducida por tumor es rara; se caracteriza por fosfatúria, hipofosfatemia y lesiones típicas de la osteomalacia, las que se asemejan clínicamente al raquitismo hereditario autosómico dominante hipofosfatémico. Existe debilidad muscular, dolor y fracturas óseas. La hipofosfatemia predispone a la miopatía, y que en casos severos llega a la rbdomiolisis, insuficiencia respiratoria, encefalopatía y neuropatía periférica, muy semejante al síndrome de Guillain-Barré.

Realmente se trata más de un fenómeno *para neoplásico* con alteraciones óseas severas y debilitantes. La mayoría de los tumores asociados con la OO son de células mesenquimatosas o de tejido conectivo mixto, que afectan al hueso o a los tejidos blandos. Los tumores blandos frecuentemente son vasculares, y se reportan como hemangiopericitomas. Los que se originan en el hueso se clasifican como condroblásticos-osteoblásticos, y fibromas osificantes o no osificantes. Se han reportado tumores malignos.

Se localizan más en tejidos blandos, huesos y senos para-nasales, y a veces son múltiples. El cirujano deberá estar conciente de que aunque “benignos” pueden recaer y la enfermedad ser fatal, por ello es recomendable siempre asegurarse que los bordes quirúrgicos están libres de tumor, particularmente en los que existe algo de atípia o elementos mitóticos.

Se caracteriza por disminución de la mineralización del hueso recién formado. En los niños se aprecian en las placas de crecimiento los cambios típicos del raquitismo. La hipofosfatemia se genera por la excesiva pérdida renal, y aunque los niveles de calcio son habitualmente normales, en algunos casos pueden estar un poco bajos. Típicamente se eleva la actividad de la fosfatasa alcalina. Los niveles de HPT casi siempre son normales, mientras que los de la 1.25-dihidroxitamina D suelen estar bajos. Se debe sospechar cuando en niño mayor o un adulto, sin ningún antecedente presenta los datos clínicos ya señalados.

El advenimiento de la técnica para detectar el factor de crecimiento de los fibroblastos (FCF-23), cuyas mutaciones originan el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, ha permitido efectuar con más facilidad el diagnóstico de este problema, así como el de la hipofosfatemia ligada a X. Claro una vez que se identifica el problema “secundario” pero florido clínicamente, el cirujano deberá demostrar la existencia de la tumoración “primaria”, para que además de identificarle pueda tratarlo de raíz, con lo que además de evitar muchas muertes, sea factible identificar algunos casos de cáncer oculto. Ahora sabemos que quizá otros miembros de la familia del FCF, como el FCF-7, intervengan en su fisiopatología.

El problema es que las lesiones responsables, casi siempre son pequeñas y por tanto no detectables en la exploración física o con RX. Por el hecho de que los tumores se localizan con más frecuencia en la cabeza y el cuello, es conveniente efectuar en la evaluación inicial, TAC y RNM de los senos para-nasales y de la mandíbula; sin embargo a veces se localizan en otros sitios y huesos. La gamagrafía con ocreótido o pentetreótido marcados con indio-111, han sido de utilidad para su localización

El tratamiento es la extirpación de la lesión, una vez que esto se hace, de inmediato mejoran los síntomas y los niveles de fosfato sérico y la fosfaturia, regresan a lo normal a las pocas horas de la cirugía. Es conveniente administrar suplementos de calcio y leche para acelerar la recuperación ósea. En ocasiones en las que no se encuentra de inicio la lesión, la administración de ocreótido, suele ser de utilidad temporal.

Heteroplasia ósea.

La formación del hueso es un procedimiento muy regulado que únicamente permite la osificación en el esqueleto, sin embargo aún no se entiende del todo el control molecular de la diferenciación de la célula ósea. La heteroplasia ósea progresiva (HOP) es una enfermedad rara, caracterizada por la formación de hueso heterotópico durante la niñez, en la dermis y los tejidos profundos. Parece ser que en la infancia, sin mediar trauma, infección o alteraciones metabólicas, se da a manera de islotes de hueso aberrantes, los que al paso del tiempo confluyen entre sí formando placas, que llegan a invadir a la fascia, el músculo esquelético, los tendones y los ligamentos, resultando en anquilosis de las articulaciones y retraso en el crecimiento de las extremidades comprometidas. Es un problema totalmente diferente y en nada relacionado con la fibro-displasia osificante progresiva.

Puede ser esporádica o heredada como una enfermedad autosómica dominante. Los pacientes con osteodistrofia hereditaria del Albright (1900-1969), que cursan con alteraciones morfológicas y defectos del desarrollo, también presentan osificación subcutánea, lo que sugieren las mismas bases genéticas para ambos, como serían las mutaciones del gen GNAS1 heredadas del padre.

En otro contexto, como ya se analizó anteriormente, la reparación de las fracturas es un mecanismo bien orquestado que requiere de la absorción ósea iniciada por los osteoblastos y la formación de hueso por los osteoblastos. Ahora sabemos que los pacientes con trauma cerebral tienen la capacidad de reparar con más rapidez sus fracturas, y que aquellos con lesiones de médula ósea presentan *osificaciones heterotópicas* como se denotan a las formaciones de hueso, en pacientes, en tejidos que normalmente no se osifican. Meses después del trauma inicial, los enfermos presentan formación ósea para articular e intramuscular lo que también produce, como la anterior, anquilosis, limitación de los movimientos y dolor. Aún se desconoce el mecanismo. Quizá la inducción del fenómeno, se hace a través de mediadores presentes desde el inicio del trauma al SNC, habiéndose descrito también en pacientes con trauma espinal, accidentes cerebro-vasculares, encéfalo mielititis, encefalopatías anóxicas, poliomielititis, tabes dorsal, neoplasias cerebrales, esclerosis múltiple, siringomielocele y aracnoiditis.

Se han identificado células neuronales que por medio de factores neuronales, principalmente neuropéptidos, afectan a los osteoblastos y los osteoclastos.

También es una complicación bien conocida del trauma músculo-esquelético, traumático o quirúrgico en pacientes masculinos con osteoartritis hipertrófica, hiperostosis idiopática y espondilitis anquilosante. Están igualmente en riesgo aquellos individuos que someten a trauma continuo de ciertas masas musculares, como sucede en los aductores de los jinetes. Se han descrito en lesiones testiculares incluyendo el tumor de células de Leydig, tumor mucinoso primario y seminoma. No son raras en las incisiones abdominales medias, sobre todo cerca del esternón y el pubis, recomendándose no tocarlos con el bisturí, y si esto sucedió, cambiarlo antes de seguir hacia otros sitios.

Como se desprende de los anterior, en los casos de trauma directo, hay un hematoma a quien se puede responsabilizar del asunto, en otros simplemente sucede, sin mediar lesión tisular, quizá por influencias locales o sistémicas.

Las Articulaciones.

*“Cuando una mujer preciosa se pone de pie,
para caminar con gracia alrededor del cuarto,
encorvarse con coquetería, alisarse el pelo, y
poner un disco en el gramófono . . .”*

T.S. Elliot (1888-1965)

Generalidades.

Sin duda Elliot, se refería a las articulaciones que desarrollan su función, de tal manera que se da por hecho una *“perfección mecánica”* como es el poner un disco. De ellas, depende todo el extraordinariamente coordinado sistema de la locomoción, a grado tal que la alteración de una puede llegar a comprometer el movimiento de todo el cuerpo.

Las coyunturas entre los huesos pueden recurrir al tejido fibroso, al cartílago o a una estructura sinovial para proporcionar al esqueleto, el dinamismo y la fortaleza requerida, para poder efectuar todos los movimientos de carga y descarga a las que se ven sometidas.

Las **fibrosas** se dan entre huesos o cartílagos y las superficies sólo se unen entre si por el tejido fibroso, su movimiento depende de la longitud de las fibras y la extensión de las superficies articulares. Algunas se osifican normalmente y otras nunca lo hacen. Ejemplo de las primeras son las suturas de los huesos del cráneo; de las segundas la que une a los extremos distales de la tibia y el peroné. No tienen sinovial y su irrigación es escasa por lo que generalmente no se inflaman, pero lamentablemente si son susceptibles a ser destruidas por las lesiones metastásicas, trauma y lesiones de origen metabólico.

Las **cartilagosas** se clasifican en primarias y secundarias.

Las **primarias** se dan entre hueso y cartílago, por ello todas las epífisis inicialmente son de esta naturaleza, al igual que lo son las condrocostales. Casi no se mueven, y son tan fuertes que es más probable que se rompa en hueso a que se separe la interfase hueso-cartílago.

En las *secundarias* también llamadas sínfisis, ambas superficies articulares están cubiertas de cartílago hialino y se unen entre sí por medio de un tejido fibroso llamado fibrocartílago, en cuyo centro ocasionalmente se encuentra una cavidad sin recubrimiento sinovial, aunque a veces sí con un poco de líquido. La sínfisis del pubis y la unión del manubrio con el cuerpo del esternón, son ejemplos muy conocidos. Las articulaciones intervertebrales, también son de esta variedad, sólo que en ellas sí existe una cavidad en la que el fibrocartílago está lleno de gel. Dependiendo de la cantidad de tejido fibroso tienen más o menos movimiento. Además de compartir el nombre, no tienen nada en común con las primarias.

Las 264 *sinoviales*, se caracterizan por una cápsula que tiene zonas engrosadas llamadas ligamentos. A su vez de manera independiente y muchas veces sin tocar a la cápsula se forman otros ligamentos que son distintos a las paredes de la misma o por lo menos de origen independiente. Un tercer tipo de ligamento es el intrasinovial. La cápsula sinovial, procedente del mesénquima, abarca toda la superficies no articulares de la coyuntura, es decir está anclada al margen articular de los huesos involucrados. En su interior contiene líquido sinovial rico en muco polisacáridos lo que le da una viscosidad característica.

Los cartílagos intraarticulares llamados meniscos (Gr. *m niskos* = media luna) se encuentran en algunas articulaciones, generalmente pero no siempre, en contacto con huesos desarrollados en membrana y pueden ser completos o incompletos. Se encuentran en articulaciones que tienen que efectuar dos movimientos por separado, ocurriendo cada uno dentro de su propio compartimiento. Estos fibrocartílagos **no** son para recibir peso o funcionar como amortiguadores.

En algunas articulaciones sinoviales se encuentran cojinetes de grasa que ocupan los espacios en donde las superficies articulares son incongruentes. Están cubiertos por la sinovial y quizá ayudan a distribuir el líquido; los más típicos son los de las caderas.

La *irrigación* de estas articulaciones tiene características específicas sobre todo en el hueso que crece. Ya se ha mencionado que el cartílago hialino es avascular, lo sanguinolento irrigado es el hueso. En cuanto aparece un centro de osificación, de inmediato crece de una arteria vecina una rama hacia dicho punto. Generalmente, la diáfisis obtiene su irrigación de la arteria principal de la extremidad, y el vaso nutricio se va estirando a medida que el hueso lo hace. La porción distal de la diáfisis, en unión con la placa epifisiaria de cartílago hialino, forman la metáfisis, en donde las ramas de la arteria nutricia se comportan como terminales por lo que son propensas al embolismo e infarto ya que no forman un plexo. Esto explica porque la osteomielitis en los niños compromete a la metáfisis.

La epífisis cartilaginosa por definición es avascular, por lo que la sinovial, el mesenquima articular, y todas las estructuras que se derivan de él, son irrigadas por un plexo vascular que rodea a la epífisis y envía ramas hacia la articulación. Se localiza entre la cápsula y la sinovial justo a la altura de su unión a la línea epifisiaria y forma un verdadero círculo vascular, descrito con detalle por W. Hunter (1718-1783). A medida que la epífisis se empieza a calcificar, las ramas del *circulus vasculosus* empiezan a penetrar hacia el centro pero no establecerán comunicación con los vasos de la diáfisis mientras no se detenga el crecimiento,

por ello en cuanto esto sucede, de inmediato desaparece el peligro de infarto y embolismo al que están sujetos los niños.

La *inervación* de la cápsula y los ligamentos es muy abundante, sin embargo la membrana sinovial carece de ella. La ley de Hilton (1804-1878) ayuda a comprender de donde provienen los nervios que se encargan de ello. “*El nervio motor de un músculo, tiende a dar una rama a la articulación que mueve dicho músculo, y otro a la piel que la cubre*”

Las juntas generalmente se ven afectadas por padecimientos sistémicos, como las infecciones, enfermedades degenerativas, y problemas metabólicos. Frecuentemente se traumatizan y en muy raras ocasiones presentan neoplasias.

Defectos del desarrollo.

Las articulaciones sinoviales, se ven comprometidas en enfermedades hereditarias como los síndromes de Marfan (1858-1942) y Ehlers (1863-1937)-Danlos (1844-1912) (SED)

Al síndrome de Marfan lo caracterizan lesiones esqueléticas, oculares, intertegumentarias y pulmonares, siendo la complicación más frecuente la dilatación y disección de la aorta ascendente, que se puede romper y causar la muerte. Entre las esqueléticas, se encuentra estatura alta, aracnodactilia (Gr. *arachn* = araña), cara alargada, paladar excavado, pies planos, laxitud de las articulaciones, escoliosis, deformidad del esternón, y dislocación del cristalino. Se ocasiona por mutaciones en el gen fibrilina-1 (FBN1) localizado en el cromosoma 15q21, y que tiene como función codificar a la proteína fibrilina-1 que es una glico-proteína de la matriz extracelular, componente clave de las microfibrillas del tejido conectivo. El síndrome es autosómico dominante, lo que implica que cada descendiente tiene el 50% de posibilidades de ser portador de la anomalía genética. El 75% de los casos hereda la enfermedad de un padre afectado; el 25% se debe a mutaciones “de novo”. Hay hiperextensión de las articulaciones, tejidos conectivos blandos y dislocación de la rótula.

El SED, es un grupo de alteraciones hereditarias habitualmente autosómico dominante del tejido conectivo, en el que se encuentra una disminución cuantitativa de las fibrillas de colágena, y muchos tienen haplo-insuficiencia de la colágena tipo V. Los niños nacen aparentemente bien, pero al poco tiempo desarrollan hiperelasticidad y fragilidad de la piel, retraso en la cicatrización, hipermovilidad articular y capilares endebles. Se subdivide en 10 tipos y en la mayoría, se encuentra hiperextensibilidad de las articulaciones. La piel en todos ellos, es un verdadero problema para el cirujano ya que a menudo se presentan dehiscencias de las heridas.

Inflamación de las articulaciones.

Ante la presencia de una articulación inflamada, el médico debe conocer la historia clínica, hacer una exhaustiva y por demás pero cuidadosa exploración, y recurrir a los apoyos para clínicos, con el objeto de determinar la etiología y establecer el tratamiento adecuado. Lo primero es definir si la causa de los síntomas, está dentro de la articulación o fuera de la misma, si son inflamatorios o

no inflamatorios, si el problema es crónico o agudo y si es sólo local o parte de uno generalizado. Las estructuras intraarticulares incluyen al hueso, el espacio articular, el cartílago y los ligamentos internos. Las extraarticulares engloban tendones, ligamentos, bursas, músculos, nervios y la piel que le cubre (¡no hay que olvidar la ley de Hilton!).

Por *artritis* se entiende inflamación de la articulación, y se caracteriza por los datos típicos de temperatura elevada, dolor, eritema y/o edema y derrame. Artralgia es dolor de la misma *sin* inflamación. La mono artritis (inflamación de sólo una articulación) se debe diferenciar de la oligo-artritis (sólo unas cuantas afectadas) y de la poliartritis (muchas comprometidas). A veces la misma enfermedad ocasiona las alteraciones en una o en todas, pero la manera de abordar un problema pluriarticular es diferente si sólo duelen una o dos. Cuando el padecimiento es mono articular, se hasta que se demuestre lo contrario, debe considerarse como infecciosa; cuando es oligo o poliarticular, lo más probable es que sea reumatoide, autolimitante o espóndilo artropatía. La infección es una de las causas más frecuentes de dolor articular *agudo*, y siempre se debe tener en mente ya que el tratamiento oportuno previene la destrucción de la coyuntura y evita la diseminación. Estas casi siempre son intraarticulares, pero también afectan a los huesos (osteomielitis) y a las bursas.

La *artritis infecciosa aguda*, o artritis séptica, es una emergencia médica. Las bacterias generalmente arriban por vía hematógena, y una vez que entran al espacio, se dispara una respuesta celular inflamatoria, reaccionando la membrana sinovial con hiperplasia proliferativa de las células que le recubren, seguida de la llegada de células inflamatorias agudas y crónicas, lo que forma la inflamación purulenta característica de estos casos. A los poco días las células liberan citoquinas y proteasas que degradan al cartílago, inhiben su síntesis y se pierde hueso de manera irreversible. También pueden ser el resultado de la formación de complejos inmunes, como sucede en la endocarditis bacteria y la enfermedad gonocócica. Hasta en el 80% de los casos se presentan datos de inflamación aguda. La mayoría de las veces sólo se compromete una, pero entre el 12% y el 20% de los casos son poliarticulares.

La etiología se relaciona a varios factores, pero los más importantes son la edad y la actividad sexual del paciente. En los adultos, la infección mono articular se debe generalmente a *Staphylococcus aureus* y en los jóvenes con vida sexual activa a *Neisseria gonorrhoeae*. Los neonatos y niños, son más propensos a ser afectados por estreptococos del grupo B y la *E. coli*; los casos por *H. influenza* antes los más comunes, han disminuido drásticamente desde la introducción de la vacuna.

Se insiste que el problema de la *gonorrea* es de tal magnitud que las infección aguda mono articular, se divide en gonocócica o no gonocócica.

Aquellos con el antecedente de cirugía o colocación de prótesis en las articulaciones siempre estarán en riesgo. Igualmente, lo están quienes padecen artritis reumatoide, son mayores de 80 años, diabéticos o con inmunosupresión adquirida o congénita; en todos ellos, el común denominador es que no sólo les originan las bacterias más raras, sino que se afectan articulaciones que excepcionalmente se infectan como lo son las esterno-claviculares. La anemia de células falciformes

se asocia a infecciones por *Salmonella*. Otros agentes causantes, son *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), y virus como los de las hepatitis B que es el más común pero con la participación ocasiona del A y C, además del VIH, EBV, sarampión, paperas y rubéola entre otros. En los pacientes inmunodeprimidos y mayores de edad, hay que pensar en hongos, sobre todo si son refractarios a los tratamientos convencionales. No hay que olvidar tener en cuenta a las llamadas *artritis reactivas*, como la asociada a la faringitis por estreptococos del grupo A, sobre todo en niños o adolescentes y a la enfermedad de Reiter (1881-1969) que cursa con una pentada clínica consistente en uretritis, conjuntivitis, artritis, balanitis y queratoderma blenorragica, y a veces diarrea, sin que se conozca a la fecha el agente etiológico. Se sabe también de artritis pos infección después de infecciones por *Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia*, las que se consideran como *reactivas* encontrándose en ellas cambios patológicos muy semejantes a los de la artritis reumatoide, pero que ante la ausencia de factor reumatoide, se consideran como sero negativas.

En todo el mundo, el *Mycobacterium tuberculosis* es una causa muy frecuente de artritis infecciosa; a partir de los años 90 del siglo pasado, se han sumado exponencialmente los casos por *micobacterias no tuberculosas* (MNT). Dada la cercanía de los huesos con los espacios articulares, se considera que la vía más frecuente de compromiso articular es la contaminación por contigüidad, aunque hay casos sin evidencia de lesión ósea. En pacientes inmunodeprimidos debe considerarse la inoculación por cirugía o trauma directo. Las MNT parecen tener una predilección para ocasionar infecciones asociadas a cuerpos extraños, como son las prótesis articulares. El recurso diagnóstico más efectivo, es la sospecha de la infección, lo que se reafirma de inicio con el BAAR del líquido sinovial, pero que ni con mucho debe ser excusa para no confirmarlo mediante el cultivo, el que tiene una sensibilidad del 79%, que es conveniente complementar con el cultivo de un fragmento de tejido sinovial, cuya sensibilidad es del 94%. El estudio histológico también es muy útil y permite además la detección de material genético mico bacteriano, dato que se suma afirmativamente al contexto del cuadro en estudio. En aquellos casos con daño estructural importante, se deberá desbridar, y una vez resuelto el problema, considerar la fusión o la colocación de una prótesis lo que no está contraindicado si la infección se erradicó sin lugar a dudas. Queda claro, que el tratamiento médico de la lesiones tuberculosas, siguiendo el esquema tradicional de seis meses, es la piedra angular de este manejo. Sin embargo, dado que las MNT son más resistentes a la quimioterapia tradicional, en las infecciones se recomienda una actitud quirúrgica más agresiva, sobre todo si hay absceso. Los pacientes inmunodeprimidos pueden llegar a requerir su administración hasta por años.

Las *artropatías inducidas por cristales*, pueden generarse por su depósito extra o intraarticular, y se le cataloga de acuerdo a la etiología en agudas o crónicas. Entre ellas, una de las más comunes es la *gota*, la que se ocasiona por el depósito de cristales de urato mono sódico y es con mucho la más frecuente (80%). Aunque puede afectar a cualquier articulación, la presentación clásica se da en la primera articulación metatarso falángica, seguida por la del tobillo, el entre pie y la rodilla. Se puede presentar en forma aguda, con dolor y derrame lo que hace que se

confunda con las de origen infeccioso. Los cristales de pirofosfato de calcio son los responsables de la *pseudo gota* y a veces no se puede diferenciar una de la otra. Otros más son los de oxalato e hidroxipatita.

El *trauma* intraarticular es la causa más común de la monoartritis. Esta puede resultar de fractura, lesiones de los meniscos y desgarres de ligamentos. El clínico debe tener “buen ojo”, ya que con alguna frecuencia los enfermos no recuerdan el accidente y otros aún sin mala intención, atribuyen el dolor a un trauma menor. Nunca hay que olvidar que un sujeto con enfermedad articular crónica, tiene más riesgo de sufrir una lesión seria con un traumatismo menor al que no le hizo caso, o del que se olvidó por completo. La presentación clínica a veces es imposible de diferenciar de la ocasionada por depósito de cristales, he hecho, el accidente a veces le desencadena. Las infecciosas sin repercusión sistémica importante, también suelen crear confusión.

La *hemartrosis*, que se define como extravasación de sangre hacia la articulación o la sinovial es un dato cardinal de trauma. A veces se tiene que recurrir a la punción articular para hacer el diagnóstico diferencial entre estas, y las ocasionadas por cristales.

La artrocentesis es un recurso invaluable. En las infecciosas, la *tinción de Gram* de estas muestras tiene una sensibilidad de entre el 50% al 75%, y el *cultivo* del 75% al 90%, con una especificidad para el primero de 90% o más y del cultivo extraordinariamente elevada. Para confirmar la existencia de un proceso inflamatorio-infeccioso, el conteo de glóbulos blancos es muy útil, considerándose que $>75\%$ de polimorfo nucleares es sinónimo de infección. La presencia de cristales demostrada por medio de microscopia polarizada, es muy específica pero su ausencia no descarta la posibilidad de que se deba a gota o pseudo gota. No hay excusa que valga, para justificar el que se omita consignar en el expediente, las características del líquido al momento de su obtención. En el caso en que se sospeche el origen gonocócico, se debe tomar espécimen de las mucosas de todas las rutas de entrada posibles, es decir, genital, oral y anal. En los casos de hemartrosis, es obligado un perfil de coagulación, en los de hepatitis, pruebas de función hepática, y en los de gota, ácido úrico sérico.

En casos de trauma a veces se encuentran gotas de grasa las cuales provienen de la médula ósea, lo que significa lesión intraarticular. La muestra que de inicio es clara o amarillenta y cambia a hemorrágica, sugiere artrocentesis traumática. En los casos en los que toda la muestra roja o un poco descolorida y *no coagula*, se debe pensar en hemorragia intraarticular. No hay que olvidar que la hemartrosis además de trauma puede indicar un problema de coagulación, tal y como le sucedía al pacientito de Rasputin.

Fuera del trauma, los RX y otras técnicas de imagen solicitadas de manera rutinaria, no son de utilidad para los casos de una articulación “aguda”, aunque claro esto dependerá de la historia clínica y la experiencia del médico tratante. En casos de sospecha de una enfermedad infiltrante, diseminada y osteomielitis se deberá recurrir a la TAC, RNM e incluso la gammagrafía. También son muy útiles para explorar a las articulaciones sacro-iliacas, del sacro, de la cadera y esterno-claviculares.

El manejo de la infección se hace con antibióticos, algunos expertos recomiendan aspiración diaria y lavado de la articulación comprometida, pero no hay datos que permitan considerarle como de beneficio. En casos de compromiso de la articulación de la cadera, con nula respuesta a los antibióticos, y la sospecha de alguna anomalía anatómica, se debe efectuar drenaje quirúrgico, lo que sin duda está indicado sin discusión, si existe compresión de estructuras vitales.

El pronóstico de las artritis bacterianas no ha cambiado mucho, a pesar de los antibióticos modernos y las técnicas de drenaje. El daño a la articulación puede continuar a pesar que el ambiente intraarticular se haya esterilizado con el tratamiento, ya que puede estar presente ADN bacteriano el que es capaz de inducir por sí mismo, daño articular.

En las de etiología traumática, las medidas dependerán de acuerdo a la articulación específica y las características de la lesión.

El tratamiento de la gota, es agudo y crónico. De inmediato deberá atacarse el dolor con AINES y la administración simultánea de colchicina, sólo cuando están contraindicados o no actúan se podrá recurrir a los corticoesteroides. El manejo crónico es a base de alopurinol.

Enfermedades degenerativas.

La *osteo-artritis* (OA), también conocida como enfermedad articular degenerativa, es un síndrome degenerativo muy común. Respeto a las articulaciones fibrosas (que son inmóviles) y afecta a las rodillas, caderas, columna lumbar, primera metatarso falángica de los pies, interfalángicas, metacarpofalángicas, temporo-mandibular, del oído medio, etc., todas con el común denominador de ser muy móviles. Los cambios tisulares se superponen a los que genera la edad, y no se presenta en jóvenes. Los pacientes rara vez perciben el inicio del padecimiento, un buen día simplemente ¡les duelen las manos y las notan deformes! La OA debe considerarse como “una falla articular total”.

Los datos clínicos son el dolor progresivo y la rigidez lo que hace que se disminuya la función. El dolor se presenta más en el reposo y por las noches, la rigidez tiende a ser matutina y desaparece a los pocos minutos de iniciar las actividades cotidianas. Los nódulos de Heberden (1710-1801), son crecimientos óseos típicos en las articulaciones interfalángicas distales, existiendo su equivalente en las proximales, los que son más raros y fueron descritos por Bouchard (1837-1915).

Se desconoce la etiología, aunque se han considerado factores mecánicos, genéticos y bioquímicos. Algunas ocupaciones parecen disponer como es jugar fútbol, en las mujeres el empleo de zapatos con tacones altos, la pérdida de la sensibilidad en una pierna por lesiones de disco, discrepancia en la longitud de las piernas, obesidad. En fin no se sabe, lo único cierto es que se empieza a hacer evidente después de los 50 años de edad.

El daño estructural de las superficies articulares de carga, se caracteriza por la pérdida de la tersura del cartílago, se vuelve rugosa y se va adelgazando hasta que se expone el hueso, el cual sufre excoriaciones y *osteofitosis*, sumándose después sinovitis secundaria. Es muy probable que se inicien algunos cambios preclínicos

a nivel molecular en una edad relativamente temprana, cuando las células cartilaginosas de la articulación, empiezan a sintetizar moléculas de la matriz, las que son inadecuadas para soportar las cargas a las que son sometidos los tejidos articulares durante los movimientos. El deterioro de las propiedades bio mecánicas del cartílago, hace que se presenten erosiones microscópicas y pierda su tersura. La degradación cartilaginosa se hace profunda y deja al descubierto el hueso, que es el que ahora lleva directamente la carga con lo que se llena de excoriaciones y fisuras. El hueso expuesto subcondral no está bien preparado para esta función y aparece el dolor. En los bordes de la articulación se forma hueso nuevo de donde se generan algunos fragmentos que se han llamado osteofitos y ocasionan sinovitis secundaria; existe una variante en la que los osteofitos son exuberantes y se denomina OA hipertrófica.

Los RX pueden demostrar los osteofitos en la articulación, y hacen el diagnóstico de OA estructural en casi todos los mayores de 70 años, ya que todos ellos tienen el problema, por lo menos en una articulación, aunque no les duela. Por otro lado, hay casos de OA muy dolorosa *sin* cambios radiográficos, ya que estos solo se dan como resultado de muchas alteraciones y hablan de enfermedad de larga evolución. Los cambios estructurales y clínicos no van a la par, algunas gentes con pocas modificaciones están incapacitadas y otros con muchas, siguen siendo bastante activos. La pérdida del cartílago, no genera todo el dolor, el que por cierto, es consecuencia de la actividad y estados psicológicos. Algunos casos de OA, podría estar relacionados a la debilidad muscular, alteraciones sinoviales capsulares, o en la periferia de los meniscos, los sitios de inserción de los ligamentos y el periostio, lo que en general no se reflejan en las radiografías.

También existen incógnitas del porque se afectan más algunas articulaciones como las de la columna cervical, y otras casi nunca como los codos. A pesar de que se han propuesto teorías para explicarlo, siguen siendo eso, incógnitas, al igual que lo es el porque es más frecuente y a menor edad en las mujeres que en los varones.

El manejo es principalmente médico a base de AINES aunque se han empleado muchos recursos más como esteroides intraarticulares, acetaminofén, acupuntura, y recursos de la medicina alternativa. Quirúrgicamente se ha recurrido a osteotomías con la finalidad de corregir por ejemplo el varus de la rodilla. Actualmente el reemplazo articular es una buena alternativa para resolver el problema de algunas articulaciones como la de la cadera y las rodillas. El desbridamiento artroscópico y los placebos proporcionan el mismo alivio al dolor.

La *condromatosis sinovial* es un problema raro, caracterizado por la formación de múltiples nódulos de cartílago hialino dentro de tejido sinovial conectivo, que de osificarse, forma la llamada *osteo-condromatosis* sinovial. No se sabe si el cartílago es metaplásico o neoplásico, sin embargo el hallazgo de algunas anomalías citogenéticas en el Formosa 6, apoyan la posibilidad neoplásica. Independientemente de ello, se trata de una lesión benigna y nunca da metástasis. La remoción quirúrgica da buenos resultados, pero puede recurrir. La rodilla se afecta en el 50% de los casos y el resto se distribuyen entre la pelvis, codo, tobillo y rara vez en las articulaciones menores como la temporo-mandibular, y en las manos y los pies; generalmente es una enfermedad mono articular. Se presenta más en

varones en la quinta década de la vida, sin embargo las mujeres de la misma edad la presentan más en la temporo-mandibular. En las manos y pies aparecen en la sexta década. Cursan con dolor, rigidez, hinchazón, crepitación y movimientos limitados, molestias que son de larga duración y progresivas. Los RX no son muy útiles ya que dependen de que se osifiquen, y exista erosión secundaria a las estructuras vecinas; la TAC y la RNM son ideales para identificar el problema y tener una idea de su magnitud.

La sinovial está engrosada y contiene numerosos nódulos firmes y opalescentes, que le dan a la superficie una apariencia de empedrado. Los nódulos son de menos de 5 cm y a menudo se desprenden incluso a centenares y quedan libres en la cavidad articular. El cartílago calcificado se ve blanco, da la sensación de arenilla, y microscópicamente tiene trabéculas y médula amarilla. La sinovial vecina al cartílago, puede presentar edema, hiperemia y cambios vellosos. El cartílago presenta algunos condrocitos que producen matriz hialina; rara vez puede estar hipercelular. Los condrocitos son binucleados, grandes e hiper cromáticos, semejando a los del condrosarcoma, pero generalmente se conservan como una lesión benigna, lo que se confirma ultraestructuralmente por las características del retículo endoplásmico, con un aparato de Golgi (1844-1926) prominente, y los agregados periféricos de glucógeno. Se maneja quirúrgicamente con la remoción total de la membrana sinovial y la extracción de todos los fragmentos sueltos. Si no se hace así, pueden recidivar; además aunque poco probable, algunos llegan a evolucionar a condrosarcoma.

Otros cuerpos libres intraarticulares pueden estar asociados a artritis degenerativa y a fracturas osteo-condrales. Lo más probable es que se formen de nidos de cartílago o de hueso y cartílago; muchos pueden ser pedunculados o estar totalmente libres. En pacientes con trauma reciente, se deben distinguir de fragmentos de hueso desplazado intraarticularmente, como sucede por trauma o dislocación, con el epicóndilo interno de la articulación del codo en los adolescentes,. Después de descartar otros problemas, debe removerse, ya sea por artroscopía o abordaje abierto.

La *hemartrosis* por deficiencia de los factores VIII y IX es uno de los datos típicos de las hemofilias A y B respectivamente. La hemorragia intraarticular se localiza principalmente en las rodillas, codos, tobillos y hombros. En los casos graves con niveles <1%, la hemorragia intraarticular se presenta espontáneamente. En aquellos con hemofilia moderada es decir niveles entre el 1% y 5% y en los casos leves con niveles >5%, sólo sangran después de algún traumatismo. Generalmente se empieza a manifestar el problema con algo de dolor, aumento de la temperatura de la articulación e hinchazón.

La *artropatía hemofílica*, es una consecuencia de los cuadros recurrentes de hemorragia, y se caracterizan por sinovitis, destrucción cartilaginosa y artritis. La patogénesis exacta aún no se conoce, aunque se supone que por un lado el efecto tóxico-inflamatorio de la sangre actúa sobre el cartílago articular, lo que podría estar mediado por radicales libres desprendidos por la acción del hierro y mononucleares, y por otro, los efectos secundarios atribuidos a la inflamación sinovial ocasionada por enzimas y las citoquinas producidas por las células inflamatorias, se combinan

entre sí para producir la artritis. El manejo es totalmente preventivo, a base de la reposición adecuada de los factores faltantes, tratando de evitar hasta donde sea posible el manejo quirúrgico, sopesando muy cuidadosamente los beneficios y sus complicaciones. Actualmente la sinovectomía artroscópica es de elección cuando la fisioterapia ha fallado; en algunas ocasiones el daño es de tal magnitud, que la única alternativa es el reemplazo de la articulación.

La *artropatía neuropática* o de Charcot se presenta en varias articulaciones, siendo una complicación de ciertas alteraciones neurológicas centrales o periféricas como la tabes dorsal, siringomielia, meningomielocele, esclerosis múltiple, trauma, diabetes mellitus y alcoholismo. La integridad de la articulación depende totalmente de una inervación aferente normal, la que le permite coordinar la acción de los músculos que actúan sobre ella y con ello se protege contra movimientos excesivos o no controlados, y claro le permite tener una función trófica.

Los problemas centrales como la syringomyelia, afectan a las articulaciones superiores mientras que el alcoholismo y la diabetes lo hacen en las del tarso y las metatarsianas. La descripción clásica es la de Charcot en los pacientes con tabes dorsal, que es una enfermedad para sífilítica que compromete a las ramas posteriores de los segmentos lumbares de la médula espinal, la cual actualmente se da muy esporádicamente. La *ausencia de dolor*, hace que el paciente continúe con los movimientos, ocasionando destrucción del cartílago articular y del hueso subyacente, con formación de hueso nuevo en la periferia articular y en los tejidos blandos circunvecinos, lo que hace que la articulación se deforme y se desorganice. La RNM cuando la lesión inicia, muestra datos muy semejantes a los de osteoartritis, pero cuando son más avanzados, hay depresión del hueso subcondral, absorción o fragmentación, esclerosis, formación de osteofitos, fragmentos óseos intraarticulares, subluxación, derrame y fracturas. En algunos casos desaparece literalmente la cabeza y el cuello del fémur, en otros un cóndilo tibial. El manejo es difícil, el principio básico es la inmovilización y sostén con soportes externos, habrá que evitar al máximo intentar algún procedimiento quirúrgico. A veces la amputación es un buen recurso.

Enfermedad inflamatoria no infecciosa.

Las articulaciones sinoviales son el blanco principal de algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso diseminado. También se complican con problemas alérgicos y metabólicos y frecuentemente están sujetas a traumatismos cerrados, estériles como cuando se rompe un ligamento o un menisco.

La *artritis reumatoide* (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica, sistémica e inflamatoria cuyo principal blanco son los tejidos sinoviales. Cuando se deja evolucionar, ocasiona hasta en el 80% de las enfermas gran incapacidad y puede llegar a la muerte. Afecta al 0.8 % de los adultos alrededor del mundo y más a las mujeres (3:1) en quienes se inicia en la edad reproductiva. Con cierta frecuencia se acompaña de infecciones. Además de los sinoviales, los tejidos más afectados son la piel, los linfo-reticulares, los vasos y los pulmones. Cualquiera o todas las articulaciones sinoviales, pueden estar comprometidas, generalmente se inicia en

las de las manos y los ortijos, pero después se afectan muchas, incluyendo a las de la columna cervical, la laringe y el oído.

Las membranas sinoviales presentan hiperplasia, aumento de la vascularidad y un infiltrado de células CD4+T que son el principal orquestador de la respuesta inmune mediada por células. Está ligada a HLA-DRB1*0404 y DRB1*0401. La principal función de estas moléculas es presentar péptidos antigénicos a las células CD4+T, lo que sugiere que la enfermedad es causada por un antígeno no identificado, que puede ser una proteína exógena como las virales, o una endógena como la proteína citrulinada, la gluco-proteína 39 del cartílago, etc. Las células CD4+T activadas por el antígeno, estimulan a los monocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales, para que produzcan las ínter leucinas 1 y 6 y TNT- α que son las citoquinas protagonistas que estimulan la inflamación en la AR. Las células CD4+T también estimulan a las B para producir inmunoglobulinas, entre las que se encuentra el factor reumatoide. Los macrófagos, los linfocitos y los fibroblastos activados así como sus productos, estimulan la angiogénesis lo que explica la gran vascularización de las sinoviales en los casos de AR. Aún no se conocen los detalles de las interacciones de este complejo celular.

El daño articular es progresivo y se va dando por diversos mecanismos. Al inicio, se engrosa la membrana sinovial por hiperplasia e hipertrofia de las células de recubrimiento, y se forma una extensa red de vasos de neo formación. Las células T, predominantemente CD4+T y células B, algunas de las cuales se convierten en células plasmáticas, infiltran la membrana sinovial y también se encuentran en el líquido articular junto con muchos neutrófilos. Desde muy al inicio, la membrana sinovial empieza a invadir al cartílago, y cuando ya está establecida la enfermedad se forma el *pañño* (*pannus*) que invade y destruye al cartílago y al hueso adyacente. Este paño está formado por sinoviocitos tipos A y B y muchas células plasmáticas. La destrucción del cartílago articular es centrípeta y hay reabsorción ósea circunferencial lo que da lesiones marginales identificadas por RX. Las sinoviales tendinosas se afectan y llega a la ruptura de los tendones, lo que es muy manifiesto en las manos, como lo es también la inflamación del ligamento cruzado y los meniscos en las rodillas. El daño progresivo produce debilidad muscular; la destrucción tendinosa y la de los ligamentos permite de inicio la subluxación y después la dislocación de la articulación. Dentro de los tejidos blandos y los subcutáneos que cubren a las tuberosidades isquiáticas, al occipucio y a los codos, se forman *nódulos reumatoides* estériles, con un centro necrótico y una formación de macrófagos marginales, pareciéndose en algo a un granuloma tuberculoso; ocasionalmente se les encuentran también en los pulmones, el bazo y el corazón. La vasculitis es frecuente, y una variedad es la arteritis necrosante que puede ocasionar infarto intestinal o de una extremidad. En el tórax hay pleuritis.

Al paso del tiempo se presenta osteoporosis y baja de resistencia a las infecciones, lo que suele complicar a las intervenciones quirúrgicas, sobre todo la artroplastía. En los casos más serios se presenta amiloidosis secundaria y el daño renal es una causa de muerte.

Los recursos terapéuticos disponibles no son curativos. Lo más importante es el diagnóstico temprano, seguido de la administración de **drogas antireumáticas**

modificadores de la enfermedad (DARME) y de agentes que bloquean a las citoquinas.

Es indispensable la detección de enfermedades sistémicas como las cardiovasculares y la osteoporosis para atacarles oportunamente. Entre los recursos disponibles se cuenta con los AINES, corticoides, los DARME sintéticos entre los cuales el metotrexate es el más efectivo, con la sugerencia de la vacunación contra neumococo e influenza, antes del inicio de su administración. En algunos casos podría ser benéfica la sustitución de alguna articulación.

Depósitos intraarticulares de cristales.

En ocasiones, algunos componentes del organismo se cristalizan como sucede con el colesterol. En otras ocasiones los cristales crecen cuando existe una sustancia en exceso. Estos pueden desencadenar una respuesta inflamatoria y depósito de los mismos.

La *gota* (L. *gutta* = gota porque los antiguos creían que la enfermedad se debía a una “*noxa*” [daño] que caía gota a gota dentro de la articulación); se ha clasificado en primaria y secundarias.

La *gota primaria*, es un padecimiento muy frecuente entre los varones de los países occidentales, con una proporción en relación a las mujeres de entre 7:1 y 9:1. Los humanos por carecer de la enzima uricaza, no degradamos el ácido úrico que es el producto final del metabolismo de las purinas. El ácido úrico se clasifica como débil (pKa 5,8) y se encuentra al pH normal, principalmente como urato que es la forma ionizada. Cuando se incrementa su concentración en los líquidos fisiológicos, el urato se puede cristalizar como biurato monosódico, en los tejidos sobre saturados. Los niveles normales (7 mg por decilitro) están muy cercanos a sus límites de solubilidad, por lo que basta con que se sobrepasen un poco para que se precipiten, interviniendo en ello también la temperatura lo que explica porque afecta más a los pies, en donde esta es más baja; también influye la deshidratación del líquido intraarticular lo que es más común en la noche, y la concentración de cationes. La cristalización del biurato monosódico, depende de agentes nucleantes como son los compuestos de colágena insolubles, tales como el condroitin sulfato, fragmentos de cartílago y otros cristales.

Los síntomas clásicos de la artritis gotosa son cuadros agudos muy dolorosos, recurrentes, mono o pluriarticulares, aunque en ocasiones se comporta como una poliartritis crónica. La manifestación típica es la llamada *podagra* (Gr. *podos* + *agreō* = prender, agarrar) o sea el ataque en la primera articulación metatarso falángica.

Los cristales insolubles en forma de aguja, se forman en el tejido conectivo extracelular. Estos cristales también pueden crecer en el tejido subcutáneo, alrededor de las articulaciones sinoviales y en otros sitios como los lóbulos de la oreja, las arterias, los ligamentos vertebrales y el riñón. Algunos de ellos son fagocitados por polimorfo nucleares. Se liberan enzimas lisosómicas hacia los tejidos, también se une a proteínas y liberan complemento, con lo que se desencadena la inflamación. A veces estimulan a los macrófagos, y se forma un granuloma que se llama *tofo* (L. “piedra porosa”). Se puede destruir el cartílago y el hueso.

La llamada *gota secundaria*, se presenta cuando el urato se produce por la destrucción de las proteínas nucleares como sucede en la leucemia crónica u otra enfermedad mielo proliferativa, o durante la quimioterapia para el manejo de neoplasias malignas. En este grupo se incluye a la relacionada a la intoxicación por plomo.

Una cosa que siempre ha llamado la atención, es que con mucha frecuencia, después de un ataque por demás aparatoso, se autolimita espontáneamente y la articulación regresa a lo normal. Sin embargo al paso de los años sin tratamiento, se llega al estado crónico, con la aparición de los tofos intraarticulares y periarticulares, que se caracterizan por los granulomas como respuesta a cuerpo extraño, con macrófagos mono y multinucleados que rodean a los cristales de urato mono sódico. Precisamente el estándar de oro para el diagnóstico de gota, es la identificación de los cristales en el líquido sinovial y/o en un tofo. La muestra de líquido sinovial, se debe obtener cuando no hay inflamación aguda, por medio de punción de la articulación metatarso falángica o de la de la rodilla, estos cristales como ya se señaló se identifican de inmediato con el microscopio polarizado porque son muy birrefringentes negativos, la prueba debe hacerse de inmediato o bien asegurarse que la muestra se guarde a muy baja temperatura (-20°C), ya que a temperaturas más altas y desde luego en la ambiente, se pueden lisar.

Los tofos también se pueden originar a lo largo de la columna espinal y ocasionar compresión nerviosa, medular y hasta estenosis de la zona lumbar del canal. En las RX se demuestra destrucción de los discos intervertebrales y los tofos se observan con claridad por medio de la RNM, pero no tienen una imagen característica por lo que hay que tener presente que si se llega a una intervención quirúrgica, y la lesión se manda a estudio histopatológico, no se debe emplear el método estándar de fijación porque los cristales se deshacen en el agua, debiéndose emplear alcohol como fijador y solicitar que la lesión sea estudiada bajo luz polarizada. En la mayoría de los casos este es un diagnóstico posquirúrgico, pero si se sospecha antes de la intervención, el manejo médico puede lograr el alivio de la compresión medular y la regresión del cuadro clínico.

Para el manejo de estos problemas articulares, además de los AINES para quitar el dolor, se cuenta con colchicina que actualmente ya no es la droga de elección, aunque sigue siendo útil para los cuadros agudos. Se puede recurrir al probenecid que es un uricosúrico muy potente y al alopurinol que hoy por hoy es el más empleado, con buena tolerancia y que, al inhibir a la xantina oxidasa, tiene una magnífica acción antihiperuricémica.

La *condro-calcinosis* resulta de depósito de hidrato de pirofosfato calcico, que al detectarse en el líquido sinovial de inmediato se hace el diagnóstico etiológico; al igual que los anteriores, para su identificación también se emplea la microscopía con luz polarizada. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, aumentando más después de los 70 años. Parece ser que se llega a asociar a hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipotiroidismo, pero no existe una verdadera información epidemiología en relación a esta "pseudo gota" o artropatía por pirofosfatos, cuyos cristales son positivos a la birrefringencia. Puede ser asintomática o presentar destrucción articular. El cuadro clínico es muy semejante al de la gota, y el manejo es prácticamente idéntico, desde luego sin los

medicamentos que intervienen en impedir la síntesis o estimular la pérdida urinaria del ácido úrico.

Con alguna frecuencia, por medio de la espectrometría infrarroja, en el líquido sinovial de algunas articulaciones afectadas por OA, se llegan a encontrar depósitos de cristales de *hidroxi-apatita*, los que seguramente cooperan a la lenta destrucción del cartilago. En otros casos, estan en los tejidos para articulares, en los cuales hay calcificación y una reacción inflamatoria aguda, que clínicamente se comporta como una periarteritis-tendinitis-bursitis. No es rara la alteración en la articulación del hombro y el compromiso de la primera articulación metatarso falángica, que ocasiona una pseudo-podagra en mujeres jóvenes. A veces coinciden daños severos del hombro y la rodilla, los que llegan a ser bilaterales, con cambios degenerativos de la articulación gleno-humeral. El líquido sinovial es sero-sanguíneo con escasas células. Por su tamaño, a la exploración con microscopio, no se ven fácilmente, pero bajo la luz polarizada se aprecian los cristales intracelulares de hidroxi-apatita, como agregados o “monedas brillantes”, estos **no** son birrefringentes, también es posible identificarlos con la microscopía electrónica, pero la identificación precisa sólo se hace con el análisis químico. El tratamiento no siempre da buenos resultados, en algunos auxilia la aspiración articular e infiltración con corticoesteroides. Otros recursos son AINES, analgésicos y fisioterapia.

Traumatismos articulares.

Son bastante frecuentes, y pueden ser directos o indirectos.

Los *directos* pueden ser penetrantes por lesiones de arma blanca, proyectiles o fragmentos de madera, vidrios, etc., o contusos como en accidentes de tráfico, aéreos, etc. Las explosiones desgraciadamente se ha convertido en algo a lo que está expuesta la población civil, y es conveniente recordar que en estas ocasiones hay gran daño tisular microscópico, desgarres y desintegración de las estructuras anatómicas, además del desplazamiento de miles de fragmentos, además suelen estar asociadas a fracturas. Basta con imaginar lo que puede ser una lesión que haya fracturado al tercio inferior del fémur, dislocado la articulación de la rodilla, y penetrado con fragmentos tanto a la masa muscular como al espacio sinovial, para darnos una idea de lo serio que es para la vida, la conservación de la extremidad y la recuperación funcional. El manejo de una herida articular abierta debe orientarse antes que nada, después de los habituales recomendación de la atención primaria al paciente politraumatizado, a prevenir la infección y en su caso remover todos los cuerpos extraños que se encuentren dentro de ella, incluyendo los fragmentos de hueso. No es conveniente, intentar demostrar perforación articular introduciendo a ciegas algún instrumento o empleando medios de contraste radiológico o alguna tinta; ante la duda hay que explorarle en quirófano y bajo condiciones estériles. Algunas violaciones articulares sin daño óseo, ni cuerpos extraños, puede manejarse sin cirugía, pero siempre con cobertura antimicrobiana.

Los *indirectos* son muy comunes, y se producen por cambios bruscos en una extremidad sin tocar directamente a la articulación, el ejemplo el más popular es el de los futbolistas o los esquiadores, en el que un movimiento de rotación súbito desgarrar el menisco interno de la rodilla.

La destrucción de los ligamentos intra y para articulares ocasiona, subluxación o luxación si sólo se pierde la alineación normal, o dislocación si los componentes de la articulación se separan. En esta última situación, la urgencia de la evaluación y del manejo, radica en la posible compresión de las estructuras vasculares y nerviosas vecinas a la articulación, y la reducción adecuada para su alivio inmediato, en su caso.

Tumores.

Es muy raro que las células cancerosas se alojen en las articulaciones, pero estas suelen estar infiltradas por osteosarcoma. Las pocas lesiones tumorales en las coyunturas, pueden ser benignas y malignas.

Entre los primeros se encuentran los *hemangiomas* que son raros, pero hay que tenerles en cuenta para el diagnóstico diferencial de las hemorragias intraarticulares. Ocasionalmente se hayan *lipomas* intraarticulares.

Los *sarcomas sinoviales* constituyen un grupo de neoplasias malignas de los tejidos blandos, clasificados precisamente como *sarcomas no rabdo-miósarcomatosos*. Tiene su pico de frecuencia entre los adolescentes y adultos jóvenes, siendo muy agresivos en pacientes más viejos entre los que predominan los monofásicos. Como ya se ha señalado anteriormente, es originan de células mesenquimatosas, las que dan origen al tejido conectivo como músculo, cartílago, grasa y hueso, por lo que **no se trata** de un tumor de células sinoviales, sino que es más bien pariente de los lipo-sarcomas y el histiocitoma fibroso maligno. La modalidad histológica más frecuente se caracteriza por sus células fusiformes semejantes a fibroblastos, que son positivas a la vimentina; también hay algunas células epiteloideas, que forman estructuras pequeñas semejantes a glándulas, y expresan los marcadores de queratina MNF116 y KL1. Esta es la modalidad bicelular, a la que se denomina *bifásica*. Cuando sólo hay un grupo celular, se llama *monofásica*, que por cierto tiene más mal pronóstico. No es raro que presente calcificaciones.

En el 95% de los casos se encuentra la translocación cromosómica específica t(X; 18) (p 11.2; q11.2) que yuxtapone al gene SYT en el cromosoma 18, al gen SSX1 (60%) o el SSX2 (40%) en el cromosoma X. Aunque no se sabe con certeza como, se supone que la quimera SYT-SSX funciona como una proteína de transcripción que altera la expresión genética, con lo que se genera un estímulo putativo para que crezca el tumor. Lo hace lentamente, algunas veces es doloroso, en ocasiones se trata de una masa quística cercana a las articulaciones grandes de la extremidad inferior, aunque se puede localizar en otros sitios como la pared abdominal, el corazón, la faringe, etc. Existe una clara asociación con los tendones, pero casi nunca es intraarticular. Da metástasis a los pulmones, linfáticos, hígado y huesos. Son agresivos; además del tratamiento quirúrgico, la quimioterapia es de utilidad para una regular sobrevida a cinco años, pero tienen tendencia a recurrir.

Los *lipomas* se presentan ocasionalmente dentro de una articulación sinovial grande y hay que diferenciarlo del liposarcoma.

La llamada enfermedad de Dercum (1856-1931) es una *adiposis dolorosa*, que consiste en una lipomatosis en la cual muchos de los tumores son dolorosos. El paciente típico es una mujer obesa en la cual el dolor es exageradamente molesto;

se asocia también inexplicablemente a depresión, letárgica, confusión y a veces demencia. No se detecta ningún cambio que llame la atención en la estructura histológica de los lipomas, lo que genera hasta la fecha mucha confusión, sobre todo para explicar el dolor. Se localizan en las extremidades superiores e inferiores a veces cerca o sobre las articulaciones; también se les ve en el tronco.

La *sinovitis villo-nodular pigmentada* (SVNP), se caracteriza por la proliferación de tejido sinovial en la articulación, las vainas tendinosas y las bursas. Cuando afecta a toda la sinovial se le denomina difusa, y cuando es parcial se llama localizada. Ambas formas pueden originarse en los tejidos sinoviales intra o extraarticulares. Cuando se compromete la vaina tenosinovial se le llama tumor de células gigantes de la vaina tendinosa.

La SVNP es una lesión agresiva localmente que puede invadir y destruir al tejido blando y al hueso, lo que ocasiona deterioro funcional de la articulación y la extremidad. Puede afectar a cualquier articulación sinovial, sin embargo las más comprometidas son las grandes, generalmente en orden decreciente, rodilla, cadera, hombro, etc. Rara vez, se presenta en la columna vertebral. Pareciera ser que la lesión es más de origen neoplásico que inflamatorio, aunque aun no se precisa su causa. Predominan dos tipos de células, uno de células mono nucleares que parecen ser de origen monocítico-macrofágico, y otras células multinucleadas que semejan ser células osteoclasticas gigantes diferenciadas de un monocito. Se han reportado en estos casos trisomías de los cromosomas 5 y 7 y desarreglos estructurales en el cromosoma 1.

La evolución es lenta con limitación del movimiento y dolor moderado, es una consecuencia de los derrames los cuales son episódicos, remitiendo completamente durante periodos más o menos largos. Cuando se exacerbaban, la articulación se torna caliente y se hincha, sobre todo las superficiales como la rodilla y el tobillo. La aspiración produce un líquido café y más rara vez muy semejante al típico de las hemartrosis. Dado lo inespecífico de los síntomas, con frecuencia se le califica como de naturaleza artrítica. Con los RX se identifica engrosamiento sinovial y derrame intraarticular, con algunas calcificaciones en tejidos blandos. La artrografía muestra una masa única intraarticular o muchas nodulares, con la capsula aumentada de tamaño. El US muestra la masa hetero ecogénica además de los cambios capsulares y el derrame. La TAC, revela una lesión de alta densidad originada por la gran concentración de hierro en su tejido. La RNM, es el estudio de elección actualmente, ya que permite darse una idea de la magnitud del problema, e identificar la morfología característica por la gran cantidad de hemosiderina, grasa y fibrosis de la lesión, propias de estas patologías, y que coincide con las lesiones rojizas y el característico *revoltijo* de digitaciones y pliegues que se ven en los especímenes de la sinovial removida.

Aunque se considera como una lesión benigna, es muy agresiva localmente con muchas recurrencias (10%-56%), ya sea en el posoperatorio inmediato o muchos años después de la intervención. La remoción de la sinovial es el manejo de elección, en ocasiones con colocación de una prótesis. En algunas series se reportan resultados satisfactorios con radioterapia posoperatoria.

El *ganglion* es una masa quística, tensa pero indolora que contiene líquido gelatinoso. A menudo comunican con una vaina tendinosa o una cápsula articular.

Realmente su origen es incierto, pueden originarse como una degeneración mucóide del tejido conectivo o se un posible derrame de líquido sinovial a través de la pared capsular o de la vaina tendinosa, ocasionalmente se llega a tener el antecedente de un traumatismo. Histológicamente sólo se aprecia una monotonía de células sinoviales normales que le recubren. La mayoría de las veces se les encuentra en el dorso de la muñeca o del pie, y algunas veces los hay pequeñitos en la superficie flexora de los dedos en los donde son muy dolorosos. Con alguna frecuencia desaparecen espontáneamente. Se pueden remover quirúrgicamente o evacuarse por punción; en ambas circunstancias tienden a recidivar.

REFERENCIAS

1. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(3):519-525.
2. Abudu A, Grimer R, Tillman R, Carter S. The use of prostheses in skeletally immature patients. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):75-84.
3. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(5):929-41, viii.
4. Al-Shoumer KA, Vasanthi BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract* 2006; 12(2):121-130.
5. Albritton KH. Sarcomas in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):527-46, vii.
6. Ali H, Rafique A, Bhatti M, Ghani S, Sadiq M, Beg SA. Management of fractures of metacarpals and phalanges and associated risk factors for delayed healing. *J Pak Med Assoc* 2007; 57(2):64-67.
7. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129(4):482-490.
8. Alvarez C, Tredwell S, De VM, Hayden M. The genotype-phenotype correlation of hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 2006; 70(2):122-130.
9. Arabi A, Khoury N, Zahed L, Birbari A, El-Hajj FG. Regression of skeletal manifestations of hyperparathyroidism with oral vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2480-2483.
10. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341(5):342-352.
11. Arteaga C, Gueguen GE, Richez P et al. [Osteoarticular involvement in parasitic diseases: bone treponematosi]. *J Radiol* 1998; 79(11):1363-1366.
12. Artuso V, Roiter I. [A rare hyperthyroid syndrome]. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(2):71-75.
13. Bahmad F, Jr., Merchant SN. Paget disease of the temporal bone. *Otol Neurotol* 2007; 28(8):1157-1158.
14. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336(23):1657-1664.
15. Beals KA, Meyer NL. Female athlete triad update. *Clin Sports Med* 2007; 26(1):69-89.
16. Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ. Bone graft materials and synthetic substitutes. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(3):451-461.
17. Benjamin HJ HB. Common Acute Upper Extremity Injuries In Sports. *Clin Pediatr Emerg Med* 2007; 8 (1):15-30.
18. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355(22):2278-2281.

19. Bouillon R, Koledova E, Bezlepkina O et al. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4993-4998.
20. Bovee JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH, Hogendoorn PC. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):599-607.
21. Braga V, Gatti D, Rossini M et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 34(6):1013-1016.
22. Brennan MF. Some conclusions on sarcomata of the extremities. *J Am Coll Surg* 2005; 201(4):496.
23. Bridges EM, Bibby MC, Burchill SA. The hollow fiber assay for drug responsiveness in the Ewing's sarcoma family of tumors. *J Pediatr* 2006; 149(1):103-111.
24. Brouard R, Wybier M, Miquel A, Laredo JD. The lucent rim: a radiographic and computed tomography sign of Paget's disease of the skull. *Eur Radiol* 2006; 16(6):1308-1311.
25. Cabrerizo de DR, Urena-Hornos T, Conde-Barreiro S, Labarta-Aizpun J, Pena-Segura JL, Lopez-Pison J. [Shaken baby syndrome and osteogenesis imperfecta]. *Rev Neurol* 2005; 40(10):598-600.
26. Calhoun JH, Manring MM. Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(4):765-786.
27. Campen R, Mankin H, Louis DN, Hirano M, Maccollin M. Familial occurrence of adiposis dolorosa. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1):132-136.
28. Carpenter TO. Oncogenic osteomalacia—a complex dance of factors. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1705-1708.
29. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, Philbrick WM, Sterpka J, Shimkets R. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):1012-1020.
30. Carson S, Woolridge DP, Colletti J, Kilgore K. Pediatric upper extremity injuries. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(1):41-67, v.
31. Cauley JA. Osteoporosis in men: prevalence and investigation. *Clin Cornerstone* 2006; 8 Suppl 3:S20-S25.
32. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1748-1753.
33. Chen K BJJLCWAATD. Evaluation of Musculoskeletal Disorders with PET, PET/CT, and PET/MR Imaging. *PET Clin* 2008; 3 (3):451-465.
34. Chen CJ, Chao TY, Chu DM, Janckila AJ, Cheng SN. Osteoblast and osteoclast activity in a malignant infantile osteopetrosis patient following bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(1):5-8.
35. Cheng EY. Surgical management of sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):451-70, v.

36. Chesnut RM. Management of brain and spine injuries. *Crit Care Clin* 2004; 20(1):25-55.
37. Cheung E, Mutahar R, Assefa F et al. An epidemic of scurvy in Afghanistan: assessment and response. *Food Nutr Bull* 2003; 24(3):247-255.
38. Choi H. Epidemiology of crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(2):255-73, v.
39. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344(12):907-916.
40. Clamp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. *Lancet Oncol* 2004; 5(10):607-616.
41. Clemetson CA. Barlow's disease. *Med Hypotheses* 2002; 59(1):52-56.
42. Collet C, Michou L, Audran M et al. Paget's disease of bone in the French population: novel SQSTM1 mutations, functional analysis, and genotype-phenotype correlations. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2):310-317.
43. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):3-9.
44. Cowles RA, Rowe DH, Arkovitz MS. Hereditary multiple exostoses of the ribs: an unusual cause of hemothorax and pericardial effusion. *J Pediatr Surg* 2005; 40(7):1197-1200.
45. Coyne K, Browne R, Anagnostopoulos C, Nwokolo N. Syphilitic periostitis in a newly diagnosed HIV-positive man. *Int J STD AIDS* 2006; 17(6):421-423.
46. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(4):747-756.
47. Cullen AB, Ofluoglu O, Donthineni R. Neuropathic arthropathy of the shoulder (Charcot shoulder). *MedGenMed* 2005; 7(1):29.
48. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1):149-156.
49. Daphnis E, Stylianou K, Katsipi I et al. Parathyromatosis and the challenge of treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3):502-505.
50. Daripa M, Paula FJ, Rufino AC, Foss MC. Impact of congenital calcitonin deficiency due to dysgenetic hypothyroidism on bone mineral density. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(1):61-68.
51. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002; 29(3):570-574.
52. Devas MB. Stress fractures in athletes. *Nurs Times* 1971; 67(8):227-232.
53. Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(4):733-757.
54. Dias MS. Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(2):271-303.
55. Diehl JJ, Best TM, Kaeding CC. Classification and return-to-play considerations for stress fractures. *Clin Sports Med* 2006; 25(1):17-28, vii.

56. Dimaraki EV, Chandler WF, Brown MB et al. The role of endogenous growth hormone-releasing hormone in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2185-2190.
57. DiVasta AD, Gordon CM. Bone health in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):639-652.
58. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin* 2008; 26(2):191-202, v.
59. Eilber FC, Tap WD, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FR. Advances in chemotherapy for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):15-22.
60. Estrada-Villasenor E, Cedillo ED, Martinez GR, Chavez RD. Periosteal chondromyxoid fibroma: a case study using imprint cytology. *Diagn Cytopathol* 2005; 33(6):402-406.
61. Fagan HB. Approach to the Patient with Acute Swollen/Painful Joint. *Clin Fam Pract* 2005; 7 (2):305-319.
62. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(1):1-9, v.
63. FitzGerald TJ, Aronowitz J, Giulia CM et al. The effect of radiation therapy on normal tissue function. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(1):141-163.
64. Ford DR, Wilson D, Sothi S, Grimer R, Spooner D. Primary bone lymphoma—treatment and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(1):50-55.
65. Franco-Paredes C, az-Borjon A, Senger MA, Barragan L, Leonard M. The ever-expanding association between rheumatologic diseases and tuberculosis. *Am J Med* 2006; 119(6):470-477.
66. Frost HM, Schonau E. The “muscle-bone unit” in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(6):571-590.
67. Fujii T, Ueno T, Kagawa T, Sakata Y, Sugahara T. Comparison of bone formation ingrafted periosteum harvested from tibia and calvaria. *Microsc Res Tech* 2006; 69(7):580-584.
68. Garcia-De LT, I. Advances in the management of septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(4):773-788.
69. Gardam M, Lim S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(4):819-830.
70. Gass M, wson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 2006; 119(4 Suppl 1):S3-S11.
71. Geyer AS, Fox LP, Husain S, la-Latta P, Grossman ME. Acremonium mycetoma in a heart transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1095-1100.
72. Gill P, Wenger DE, Inwards DJ. Primary lymphomas of bone. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6(2):140-142.
73. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29(5):535-559.
74. Glass DA, Patel MS, Karsenty G. A new insight into the formation of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26):2479-2480.

75. Glass GG. Osteoarthritis. *Dis Mon* 2006; 52(9):343-362.
76. Godeau B, Schaeffer A, Bachir D et al. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5):1691-1696.
77. Goldner WS, O'Dorisio TM, Dillon JS, Mason EE. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; 12(5):685-692.
78. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3):631-647.
79. Gourlay M. Osteoporosis management: out of subspecialty practice and into primary care. *Am Fam Physician* 2004; 70(7):1219-1220.
80. Grimer RJ. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(2):85-92.
81. Grimes SJ, Acheson LS, Matthews AL, Wiesner GL. Clinical consult: Marfan syndrome. *Prim Care* 2004; 31(3):739-42, xii.
82. Groninger A, Schaper J, Messing-Juenger M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Subdural hematoma as clinical presentation of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neurol* 2005; 32(2):140-142.
83. Grulois V, Buyschaert I, Schoenaers J, Debruyne F, Delaere P, Vander P, V. Brown tumour: presenting symptom of primary hyperparathyroidism. *B-ENT* 2005; 1(4):191-195.
84. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(4):453-458.
85. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24(8):742-746.
86. Gutierrez M, Hussain NS, Lopes MA et al. Histological and scanning electron microscopy analyses of bone/implant interface using the novel Bonelike synthetic bone graft. *J Orthop Res* 2006; 24(5):953-958.
87. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(3):779-94, vi.
88. H'ng MW, Ho YY. Paget's disease of the bone in a Chinese woman. *Australas Radiol* 2005; 49(6):505-507.
89. Hamann KL, Lane NE. Parathyroid hormone update. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(4):703-719.
90. Hameetman L, Szuhai K, Yavas A et al. The role of EXT1 in nonhereditary osteochondroma: identification of homozygous deletions. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(5):396-406.
91. Harkness LS, Bonny AE. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18(5):305-311.
92. Hatuel H, Buffet M, Mateus C, Calmus Y, Carlotti A, Dupin N. Scurvy in liver transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1):154-156.

93. Haubenberger D, Bittner RE, Rauch-Shorny S et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the VCP gene. *Neurology* 2005; 65(8):1304-1305.
94. Hausman MR, Rinker BD. Intractable wounds and infections: the role of impaired vascularity and advanced surgical methods for treatment. *Am J Surg* 2004; 187(5A):44S-55S.
95. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):1-7.
96. Heizmann CW. The importance of calcium-binding proteins in childhood diseases. *J Pediatr* 2005; 147(6):731-738.
97. Hemady N, Noble C. Newborn with abnormal arm posture. *Am Fam Physician* 2006; 73(11):2015-2016.
98. Heymann WR. Liposuction in men. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2):311-312.
99. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(6):895-906.
100. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135(11):2739S-2748S.
101. Horsman JM, Thomas J, Hough R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Oncol* 2006; 28(6):1571-1575.
102. Hristov B, Shokek O, Frassica DA. The role of radiation treatment in the contemporary management of bone tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(4):456-466.
103. Hsu CS, Hentz VR, Yao J. Tumours of the hand. *Lancet Oncol* 2007; 8(2):157-166.
104. Huang I, Leach JL, Fichtenbaum CJ, Narayan RK. Osteomyelitis of the skull in early-acquired syphilis: evaluation by MR imaging and CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(2):307-308.
105. Ilaslan H, Sundaram M. Advances in musculoskeletal tumor imaging. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(3):375-91, vii.
106. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2055-2061.
107. Jackson SM, Major NM. Pathologic conditions mimicking osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 2004; 35(3):315-20, ix.
108. Jbara M, Patnana M, Kazmi F, Beltran J. MR imaging: Arthropathies and infectious conditions of the elbow, wrist, and hand. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(4):625-42, ix.
109. Johnson CS. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(5):857-vii.
110. Johnson EO, Soutanis K, Soucacos PN. Vascular anatomy and microcirculation of skeletal zones vulnerable to osteonecrosis: vascularization of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 2004; 35(3):285-91, viii.

111. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1656-1663.
112. Jundt G, Baumhoer D. [Cartilage tumors of the skeleton]. *Pathologe* 2008; 29 Suppl 2:223-231.
113. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part II. Rheumatic causes. *Am Fam Physician* 2006; 74(2):293-300.
114. Juppner H. The genetic basis of progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med* 2002; 346(2):128-130.
115. Kang M, Gupta S, Khandelwal N, Shankar S, Gulati M, Suri S. CT-guided fine-needle aspiration biopsy of spinal lesions. *Acta Radiol* 1999; 40(5):474-478.
116. Kaplan SL. Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(4):787-97, vii.
117. Keramat A, Patwardhan B, Larijani B et al. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9:28.
118. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(4):1015-30, xi.
119. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996; 6(5):345-354.
120. Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG, Rinella AS, Edwards C. Pseudarthrosis in primary fusions for adult idiopathic scoliosis: incidence, risk factors, and outcome analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30(4):468-474.
121. Klaus G, Watson A, Edefonti A et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2):151-159.
122. Klein GR, Parvizi J. Surgical manifestations of Paget's disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14(11):577-586.
123. Koester MC, Spindler KP. Pharmacologic agents in fracture healing. *Clin Sports Med* 2006; 25(1):63-73, viii.
124. Kohli R, Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(4):831-851.
125. Kovacs CS, Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(1):21-51, v.
126. Kulak CA, Bandeira C, Voss D et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3):732-735.
127. Kulak CA, Bandeira C, Voss D et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3):732-735.
128. Kwan JY. Paraproteinemic neuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25(1):47-69.
129. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351(18):1860-1873.

130. Ladha SS, Whitaker MD, Bosch EP. Oncogenic osteomalacia: muscular weakness and multiple fractures. *Neurology* 2006; 67(2):364-365.
131. Lai CT, Chuang FP, Chang TH. Heterotopic ossification in testicular microlithiasis. *Urology* 2004; 64(3):585-586.
132. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 148(4):456-460.
133. Lane JM, Serota AC, Raphael B. Osteoporosis: differences and similarities in male and female patients. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(4):601-609.
134. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2 Suppl):S3-11.
135. Larralde M, Santos MA, Boggio P, Di G, V, Weis I, Schygiel A. Scurvy in a 10-month-old boy. *Int J Dermatol* 2007; 46(2):194-198.
136. Lee E, Worsley DF. Role of radionuclide imaging in the orthopedic patient. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(3):485-501, viii.
137. Lee MC, Ebersson CP. Growth and development of the child's hip. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(2):119-32, v.
138. Lehmann C, Usichenko TI, Pavlovic D. From scurvy to sepsis: vitamin C—A pill for all seasons? *Crit Care Med* 2005; 33(8):1881-1882.
139. Levine JP. Pharmacologic and nonpharmacologic management of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2006; 8(1):40-53.
140. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364(9431):369-379.
141. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4215-4222.
142. Lewis DF. Magnesium sulfate: the first-line tocolytic. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(3):485-500.
143. Li Y, Gonik B. Is congenital syphilis really congenital syphilis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 2006:81629.
144. Liote F, Ea HK. Gout: update on some pathogenic and clinical aspects. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(2):295-311, vi.
145. Lowenstein EJ. Paleodermatoses: lessons learned from mummies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(6):919-936.
146. Ludwig B, Lazarus AA. Musculoskeletal tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53(1):39-45.
147. Lupi O, Madkan V, Tyring SK. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):559-578.
148. Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. *Am Fam Physician* 2005; 71(2):299-304.
149. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(7):456-466.
150. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174(9):1273-1277.

151. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3):558-565.
152. Matushansky I, Maki RG. Mechanisms of sarcomagenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):427-49, v.
153. McFarland EG, Gill HS, Laporte DM, Streiff M. Miscellaneous conditions about the elbow in athletes. *Clin Sports Med* 2004; 23(4):743-xii.
154. Micheli LJ, Curtis C. Stress fractures in the spine and sacrum. *Clin Sports Med* 2006; 25(1):75-88, ix.
155. Mirza A, Ellis T. Initial management of pelvic and femoral fractures in the multiply injured patient. *Crit Care Clin* 2004; 20(1):159-170.
156. Mirza A, Ellis T. Initial management of pelvic and femoral fractures in the multiply injured patient. *Crit Care Clin* 2004; 20(1):159-170.
157. Miyamoto K, Sakaguchi Y, Hosoe H et al. Tetraparesis due to exostotic osteochondroma at upper cervical cord in a patient with multiple exostoses-mental retardation syndrome (Langer-Giedion syndrome). *Spinal Cord* 2005; 43(3):190-194.
158. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1):39-63.
159. Moscati RM, Lerner EB, Pugh JL. Application of clinical criteria for ordering radiographs to detect cervical spine fractures. *Am J Emerg Med* 2007; 25(3):326-330.
160. Munker R, Niedhart C, Niethard FU, Schmidt-Rohlfing B. [Bilateral fracture of the femoral neck following transient osteoporosis in pregnancy]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2007; 145(1):88-90.
161. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1124-1130.
162. Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(2):257-2vi.
163. Nedeia EA, DeLaney TF. Sarcoma and skin radiation oncology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2):401-429.
164. Nekrasova MR, Suplotova LA, Davydova LI. [Features of osteopenic syndrome in diffuse toxic goiter]. *Ter Arkh* 2005; 77(10):29-33.
165. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician* 2006; 74(4):619-626.
166. Nuki G. Treatment of crystal arthropathy—history and advances. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(2):333-57, vi.
167. Nwadinigwe CU, Ihezue CO, Iyidiobi EC. Fractures in children. *Niger J Med* 2006; 15(1):81-84.
168. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2591-2602.
169. Oestreich AE. The acrophysis: a unifying concept for understanding enchondral bone growth and its disorders. II. Abnormal growth. *Skeletal Radiol* 2004; 33(3):119-128.

170. Ofluoglu O. Pigmented villonodular synovitis. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):23-33.
171. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol* 2006; 45(8):909-913.
172. Paluska SA. Osteomyelitis. *Clin Fam Pract* 2004; 6 (1):127-156.
173. Pandian R, Nakamoto JM. Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. *Clin Lab Med* 2004; 24(1):141-174.
174. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg* 2004; 188(1A Suppl):57-66.
175. Patel DR, Baker RJ. Musculoskeletal injuries in sports. *Prim Care* 2006; 33(2):545-579.
176. Patel SM, Saravolatz LD. Monotherapy versus combination therapy. *Med Clin North Am* 2006; 90(6):1183-1195.
177. Patsch J MCRHPP. Of mice and men: pathophysiology of male osteoporosis. *J Mens Health* 2007 2007; 4 (1):87-93.
178. Pederson WC, Person DW. Long bone reconstruction with vascularized bone grafts. *Orthop Clin North Am* 2007; 38(1):23-35, v.
179. Pendse S, Singh AK. Complications of chronic kidney disease: anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3):549-561.
180. Pepper M, Akuthota V, McCarty EC. The pathophysiology of stress fractures. *Clin Sports Med* 2006; 25(1):1-16, vii.
181. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):537-53, vii.
182. Pianou N, Housianakou I, Papatheasiou N, Karampina P, Giannopoulou C. [Brown tumors in the technetium-99m methylidiphosphonate bone scan mimicking metastases of parathyroid carcinoma]. *Hell J Nucl Med* 2006; 9(2):146-148.
183. Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV. Imaging of osteomyelitis: current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(4):789-825.
184. Poolman RW, Goslings JC, Lee JB, Staius MM, Steller EP, Struijs PA. Conservative treatment for closed fifth (small finger) metacarpal neck fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003210.
185. Porter DE, Lonie L, Fraser M et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86(7):1041-1046.
186. Potocki K, Prutki M, Kralik M, Radman I, Smiljanic R, Stern-Padovan R. [Radiologic imaging of primary bone lymphoma—a retrospective study]. *Lijec Vjesn* 2006; 128(9-10):274-278.
187. Proust-Lemoine E, Vantyghem MC, Bauters C, Nocaudie M, Wemeau JL. [Severe Graves' acropachy and dermopathy. Three case reports]. *Presse Med* 2005; 34(5):367-370.
188. Raasch WG, Hergan DJ. Treatment of stress fractures: the fundamentals. *Clin Sports Med* 2006; 25(1):29-36, vii.

189. Rajakumar K. Infantile scurvy: a historical perspective. *Pediatrics* 2001; 108(4):E76.
190. Ratanachu-Ek S, Sukswai P, Jeerathanyasakun Y, Wongtapradit L. Scurvy in pediatric patients: a review of 28 cases. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 Suppl 3:S734-S740.
191. Reardon S, Canales BK, Monga M. Heterotopic ossification of percutaneous nephrostomy tract. *Urology* 2006; 67(4):845-2.
192. Reid IR. Emerging issues with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(4):691-702, vi.
193. Rerolle JP, Szelag JC, Diaconita M, Paraf F, Aldigier JC, Le MY. Intracranial granuloma and skull osteolysis: complication of a primary cutaneous cryptococcosis in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6):e113-e117.
194. Reuler JB, Broudy VC, Cooney TG. Adult scurvy. *JAMA* 1985; 253(6):805-807.
195. Rice PL, Jr., Rudolph M. Pelvic fractures. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(3):795-802, x.
196. Rocha LA, Higa A, Barreto FC et al. Variant of adynamic bone disease in hemodialysis patients: fact or fiction? *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3):430-436.
197. Romas E, Gillespie MT. Inflammation-induced bone loss: can it be prevented? *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(4):759-773.
198. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350(16):1655-1664.
199. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest* 2005; 115(2):200-208.
200. Ross PE. Eloquent remains. *Sci Am* 1992; 266(5):114-115.
201. Rothschild BM, Martin LD, Lev G et al. Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):305-311.
202. Rouas L, Malihy A, Cherradi N, Lamalmi N, Alhamany Z. [Chondromyxoid fibroma of bone: a rare benign bone tumor in children]. *Rev Med Brux* 2004; 25(6):521-524.
203. Rubin AI, Bagel J, Niedt G. Chordoma cutis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5 Suppl 1):S105-S108.
204. Samartzis D, Marco RA. Osteochondroma of the sacrum: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31(13):E425-E429.
205. Sansur CA, Pouratian N, Dumont AS, Schiff D, Shaffrey CI, Shaffrey ME. Part II: spinal-cord neoplasms—primary tumours of the bony spine and adjacent soft tissues. *Lancet Oncol* 2007; 8(2):137-147.
206. Santos AL, Roberts CA. A picture of tuberculosis in young Portuguese people in the early 20th century: a multidisciplinary study of the skeletal and historical evidence. *Am J Phys Anthropol* 2001; 115(1):38-49.
207. Sarko J. Bone and mineral metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23(3):703-21, viii.

208. Sarris I, Weiser R, Sotereanos DG. Pathogenesis and treatment of osteonecrosis of the shoulder. *Orthop Clin North Am* 2004; 35(3):397-404, xi.
209. Sayah A, English JC, III. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2):191-209.
210. Schneider JB, Norman RA. Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin* 2004; 22(1):23-31, vi.
211. Seufert J, Ebert K, Muller J et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001; 345(26):1883-1888.
212. Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, Reece AT, Jane MJ, Reid R. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31(12):1344-1350.
213. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113(4):561-568.
214. Shore EM, Ahn J, Jan de BS et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med* 2002; 346(2):99-106.
215. Shulman DI, Hahn G, Benator R et al. Tumor-induced rickets: usefulness of MR gradient echo recall imaging for tumor localization. *J Pediatr* 2004; 144(3):381-385.
216. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(1):149-176.
217. Singh SP, Chang EI, Gossain AK et al. Cyclic mechanical strain increases production of regulators of bone healing in cultured murine osteoblasts. *J Am Coll Surg* 2007; 204(3):426-434.
218. Singletary SE. Isolated tumor cells in bone marrow of early-stage breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203(2):240-249.
219. Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1):e1-54.
220. Smith GD, Hart RG, Tsai TM. Fiberglass cast application. *Am J Emerg Med* 2005; 23(3):347-350.
221. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC, III. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6):1020-1028.
222. Spinarelli A, Patella V, Speciale D et al. Hip fracture in a patient affected by transient osteoporosis of the femoral head during the last trimester of pregnancy. *Orthopedics* 2009; 32(5):365.
223. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2007; 150(1):83-88.
224. Stroud MH, McCarthy RE, Parham DM, Schexnayder SM. Fatal pulmonary fat embolism following spinal fusion surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(3):263-266.

225. Su HW, Hsu CS, Lin YH, Hsu MI, Chiang HK, Chou SY. Malignant fibrous histiocytoma during pregnancy: a case report. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45(1):86-88.
226. Surendran S, Park SE, Lee HK, Kim HL, Gopinathan P, Han CW. Haemorrhagic synovial cyst of the posterior cruciate ligament: a case report. *Knee* 2007; 14(1):55-58.
227. Svensson LG, Blackstone EH, Feng J et al. Are Marfan syndrome and marfanoid patients distinguishable on long-term follow-up? *Ann Thorac Surg* 2007; 83(3):1067-1074.
228. Taitz J, Cohn RJ, White L, Russell SJ, Vowels MR. Osteochondroma after total body irradiation: an age-related complication. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3):225-229.
229. Takken T, van Bergen MW, Sakkers RJ, Helders PJ, Engelbert RH. Cardiopulmonary exercise capacity, muscle strength, and physical activity in children and adolescents with achondroplasia. *J Pediatr* 2007; 150(1):26-30.
230. Tanizawa T. [Abnormal bone quality in osteomalacia]. *Clin Calcium* 2005; 15(6):990-992.
231. Taylor JM, Gropper MA. Critical care challenges in orthopedic surgery patients. *Crit Care Med* 2006; 34(9 Suppl):S191-S199.
232. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 2004; 35(3):259-63, vii.
233. Terek RM. Recent advances in the basic science of chondrosarcoma. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):9-14.
234. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349(17):1647-1655.
235. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Pettifor JM. Early response to vitamin D2 in children with calcium deficiency rickets. *J Pediatr* 2006; 149(6):840-844.
236. Trentz OA, Handschin AE, Bestmann L, Hoerstrup SP, Trentz OL, Platz A. Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism. *Crit Care Med* 2005; 33(2):399-406.
237. Tschopp O, Schmid C, Speich R, Seifert B, Russi EW, Boehler A. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(4):1002-1008.
238. Tu YK, Yen CY. Role of vascularized bone grafts in lower extremity osteomyelitis. *Orthop Clin North Am* 2007; 38(1):37-49, vi.
239. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):35-51.
240. Ubara Y, Tagami T, Suwabe T et al. A patient with symptomatic osteomalacia associated with Fanconi syndrome. *Mod Rheumatol* 2005; 15(3):207-212.
241. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J* 2006; 47(11):947-950.
242. Uhing MR. Management of birth injuries. *Clin Perinatol* 2005; 32(1):19-38, v.

243. vanHC, GreenAR, MacFarlane IA, Burrow CT. Oncogenic hypophosphataemia and ectopic corticotrophin secretion due to oat cell carcinoma of the trachea. *J Clin Pathol* 1994; 47(1):80-82.
244. Vanheest A. Wrist deformities after fracture. *Hand Clin* 2006; 22(1):113-120.
245. Velmahos GC, Spaniolas K, Alam HB et al. Falls from height: spine, spine, spine! *J Am Coll Surg* 2006; 203(5):605-611.
246. Veth R, Schreuder B, van BH, Pruszczynski M, de RJ. Cryosurgery in aggressive, benign, and low-grade malignant bone tumours. *Lancet Oncol* 2005; 6(1):25-34.
247. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):771-778.
248. Walker DG, Walker GJ. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(7):432-436.
249. Wallace AL, Draper ER, Strachan RK, McCarthy ID, Hughes SP. The vascular response to fracture micromovement. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(301):281-290.
250. Watson RM, Roach NA, Dalinka MK. Avascular necrosis and bone marrow edema syndrome. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(1):207-219.
251. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4):569-579.
252. Welling DR, Burris DG, Rich NM. Delayed recognition—Larrey and Les Invalides. *J Am Coll Surg* 2006; 202(2):373-376.
253. Weng WH, Claviez A, Krams M et al. A 10-year-old girl with bifocal synovial sarcoma. *Lancet Oncol* 2006; 7(7):605-607.
254. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(1):33-55.
255. Woll JE, Smith DM. Bone and connective tissue. *Clin Lab Med* 2005; 25(3):499-518.
256. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):301-317.
257. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16(4):245-257.
258. Wortham NC, Tomlinson IP. Dercum's disease. *Skinmed* 2005; 4(3):157-162.
259. Wren TA, Kim PS, Janicka A, Sanchez M, Gilsanz V. Timing of peak bone mass: discrepancies between CT and DXA. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):938-941.
260. Wynshaw-Boris A. Inborn errors of development: disruption of pathways critical for normal development. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(5):855-71, viii.
261. Young A. Early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(4):659-679.

262. Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom PD, Sherman R. Management of open fractures. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(4):915-929.
263. Zhao Q, Geha AS, Devries SR et al. Biatrial primary synovial sarcoma of the heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(2):197-4.

CAPÍTULO 12

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS.

“Sería muy poco el atractivo que nos ofrece el conocimiento si no hubiera que vencer tantos obstáculos, tanto pudor, para alcanzarlo” Nietzsche, F. (1844-1900).

El tejido conectivo, constituye el microesqueleto de todos los tejidos y órganos. También es una parte esencial del estroma de los tumores benignos, intermedios y malignos, cuyas células pueden ser fibrosas, histiocíticas, adiposas, vasculares, de músculo liso o estriado y de neurilema. La mayoría de las neoplasias se pueden clasificar de acuerdo a ellas, pero algunos no se pueden ubicar, porque se originan de células mesenquimatosas indiferenciadas.

La etiología de la mayoría se desconoce, sin embargo muchas de las benignas están asociadas a traumatismos y a la presencia de sustancias extrañas. Los sarcomas se relacionan con toxinas como el cloruro de vinilo, los herbicidas fenoxi, y las radiaciones. Algunos son un componente de enfermedades de índole familiar, en las cuales se han de mostrado mutaciones germinales del gen supresor de tumor p 53 del cromosoma 17. Su potencial maligno no se puede predecir, algunas lesiones crecen muy rápido y otras no, otras son muy agresivas localmente sin embargo, nunca dan metástasis. Los sarcomas generalmente se confinan a los espacios dentro de las fascias, rara vez las violan, crecen dentro y verticalmente, a lo largo de ellas pero no las traspasan, a menos que se haya efectuado una biopsia y con ello profanado su integridad. Las subcutáneas al no encontrar barrera alguna, si se pueden extender y tienen una pseudo cápsula que **no** limita las proyecciones microscópicas de la neoplasia, situación que el cirujano no debe olvidar, ya que “enuclearlas” solamente es una franca invitación a la recurrencia. Otras de crecimiento lento, pueden dar metástasis a través de los vasos y con mucho menos frecuencia, de los ganglios loco-regionales.

Lesiones Benignas.

Los *lipomas*, son unas masas lobuladas de crecimiento lento que se pueden encontrar en todos los sitios aunque suelen predominar en la espalda, la pared abdominal, los hombros, el cuello y los brazos (además de los mencionados en las articulaciones). En localizaciones de difícil acceso como el retroperitoneo y el

mediastino, llegan a adquirir gran tamaño, a pesar varios kilos y siempre habrá que considerar la posibilidad de que sean malignos. Algunas veces son intramusculares, sobre todo en la región escapular, en ellos la masa se palpa, pero si no se sospecha, durante su extirpación, el cirujano puede tener problemas en su identificación, ya que para encontrarlo, hay que abrir la fascia y separar las fibras musculares.

Los *neurofibrolipomas* (neurolipomatosis, hamartoma lipofibromatoso de los nervios y macrodistrofia lipomatosa) son raros. Su crecimiento es lento, y se distinguen por la proliferación del tejido lipomatoso que infiltra el interior y la periferia de grandes nervios y sus ramas, teniendo cierta predilección por el mediano, pero se les encuentra también en el cubital, radial, peronéo, raíces del plexo braquial y en los pares craneales. Cursan con dolor, disminución de la sensación, una masa que crece, neuropatía por compresión y a veces síndrome del túnel del carpo. Un tercio de los casos se asocian a macrodactilia. Histológicamente se trata de tejido fibro-lipomatoso, con algunos tiene focos ocasionales de metaplasia ósea. **No** hay que intentar de entrada la extirpación total de la lesión porque como secuela quedan trastornos sensoriales y motores, si es necesario la biopsia de una rama pequeña es suficiente para hacer el diagnóstico. En algunos casos se tiene que hacer la descompresión del túnel del carpo, intentar una disección intraneural microquirúrgico y a veces la extirpación del nervio con o sin reconstrucción mediante injerto.

La *adiposa dolorosa* ya fue mencionada en relación a las tumoraciones articulares. Los *angio-lipomas*, son hamartomas benignos formados por vasos sanguíneos y lipocitos maduros, que se encuentran generalmente en el tejido subcutáneo, pero incluso pueden proyectarse a la luz del colon, y están relacionados con terapéutica antiretroviral.

Los *dermatofibromas* son lesiones benignas comunes, cuya gran variabilidad histológica ha generado que se les den diferentes nombres, tales como histiocitoma fibroso benigno, hemangioma esclerosante e histiocitoma de células epiteloideas. Generalmente se les encuentra en las extremidades inferiores de mujeres entre los 40 y los 70 años de edad, y están caracterizadas por un nódulo indurado de entre 3mm y 10mm, con crecimiento lento, y a menudo con hiperpigmentación superpuesta. Parecen estar unidos por debajo a las estructuras profundas, ya que producen un hoyuelo cuando se pellizca el tejido alrededor del tumor. En ocasiones el enfermo le asocia a un traumatismo local muchos años antes. Su patogénesis sigue debatiéndose, algunos piensan que se deben a la proliferación clonal de una célula, mientras otros señalan que se trata de una inflamación fibrosante; sea lo que sea, aún no se puede identificar el linaje de las células, pero pueden provenir de un dendrocito dérmico, ya que generalmente expresan el factor XIIIa. Histológicamente se presentan como una colección dérmica de células estrelladas demarcadas pobremente o en huso. En la periferia del tumor estas células rodean a fibras de colágena, atrapándolas literalmente, y por encima se encuentra una zona acantótica e hiperpigmentada, que separa a la lesión de la epidermis y parecen queratinocitos basales. Se llegan a encontrar dentro de la epidermis inferior algunas proliferaciones de células basaloides. Algunas veces se extienden a lo largo de los septos fibrosos hacia el tejido subcutáneo. La identificación por técnicas de

inmunotinción del factor XIIIa y la ausencia en las mismas de CD34, permiten diferenciarle del dermato-fibrosarcoma protuberante. Existen algunas variantes con depósitos de hemosiderina, unos con células granulares y otros más con células *monstruo multinucleadas* y algunos macrófagos ricos en lípidos.

Los *mixomas* son tumores raros, firmes o gelatinosos, también denominados angiomixomas o mixomas cutáneos, que se presentan como pápulas cutáneas, nódulos o lesiones polipoides en el tronco, cabeza, cuello y con menor frecuencia en las extremidades. La lesión cutánea se ubica en la dermis con extensión a la subdermis, generalmente es lobulada con márgenes poco definidos. Tiene fibroblastos en huso o estrellados que se hacen acompañar en el estroma, de capilares y neutrófilos. En un tercio de los casos se encuentra un componente epitelial, a manera de quistes epidermoides, cordones de células escamosas, o de semejanza basal. Las células en uso tienen, bajo el microscopio electrónico, características de fibroblastos, y en respuesta a técnicas de inmunotinción, son negativos a S200, CD34, actina de músculo liso y a la cito queratina.

Cuando hay muchos, se debe sospechar la posibilidad de que sea un caso del llamado complejo de Carney, sobre todo si se les localiza en el oído externo, ya que en esa localización son patognomónicos de este complejo el que por cierto es muy poco frecuente, es autosómico dominante, y está asociado, además de a los mixomas cutáneos, en el seno y el corazón, a lentigenes, displasia nodular pigmentada adrenocortical, adenomas pituitarios y schwannomas melanóticos samomatosos. A veces los mixomas cutáneos son la única manifestación. Se debe extirpar, pero tienden a recurrir entre el 30% y el 40%, por lo que debe tenerse la precaución de contar con bordes amplios.

Los *fibromas* son muy frecuentes en órganos sólidos como el riñón, otra localización menos frecuente son los ovarios y la boca, y son francamente raros en los tejidos conectivos blandos. A veces son subungüeales y se pueden confundir clínicamente con el onicomatricoma. Histológicamente se identifican fibroblastos en huso, agrupados en cordones con más o menos colágena entre ellos. En caso de que se encuentren algunas mitosis, se llegan a confundir con fibrosarcoma.

Las *fibromatosis superficiales*, son proliferaciones no inflamatorias de tejido conectivo colágeno, que pueden ser locales o difusas y ocasionadas por causas genéticas o ambientales, habiéndose asociado a etanol, bloqueadores beta o lesiones traumáticas.

La *fibrosis palmar* descrita por Dupuytren (1777-1835), se inicia insidiosamente, con la formación de un acúmulo de colágena nueva en la aponeurosis palmar de personas mayores; en donde se forma una isla de tejido fibroso, constituida principalmente por mio fibroblastos. Hasta en el 50% de los casos se afectan ambas manos. La producción continua de este tejido, lleva a la formación de cordones que se extienden por la palma hacia los tendones flexores, particularmente los del cuarto y quinto dedos que se van flexionando, la piel se adhiere a la fascia palmar y ocasiona "piel de naranja". Generalmente, el problema empieza en la base del dedo pequeño doblándolo hacia la palma de la mano, seguido más adelante del dedo anular. El los casos de larga evolución se afectan las articulaciones metacarpo-falángica e interfalángica proximal de manera permanente y ya no se pueden extender. Parece

existir alguna predisposición genética, así como su asociación a la cirrosis hepática, la diabetes mellitus y la ingesta de difenil hidantoina. Se maneja de inicio con medidas conservadoras, y cuando se requiere, se tiene que remover la fascia palmar antes de que el daño articular sea definitivo.

La *fibromatosis plantar* descrita por Ledderhose (1855-1925), es un problema que se ha considerado como semejante a la de la palma, sin embargo se trata de una fibromatosis rara que entre otros datos clínicos incluye la presencia de nódulos a veces único pero con frecuencia múltiples, y cuerdas que comprometen preferentemente la parte media de la fascia plantar. Hasta el momento no se sabe su causa, atribuyéndose en ocasiones a trauma repetido, pero realmente a veces se comporta como una neoplasia. A veces coincide con la fibrosis de la palma y la de Peyronie en el pene. Se encuentra en pacientes con epilepsia, gota, tuberculosis, neuropatía e intoxicación con plomo; entre el 10% y el 67% de las veces llega a ser bilateral. Su historia clínica es impredecible, generalmente se comporta con un crecimiento lento y localmente invasivo. Se maneja inicialmente con medidas conservadoras, pero si los síntomas obligan a tratarle quirúrgicamente, habrá que estar conciente de que existe una elevada posibilidad de recurrencia (70%-100%) sobre todo si sólo se hace una resección local, precisamente por ello también se le llama *fibrosis plantar mórbida*. En casos muy específicos, aconseja la resección total de la fascia, e incluso si hay compromiso de la piel, con resección de la misma seguida de injertos y radioterapia; esto debe mediar con detenimiento, ya que a veces hay tantas complicaciones que puede llegarse a considerar la amputación. Por todo lo anterior, es mejor intentar medidas conservadoras antes de proponer manejo operatorio.

La *fibrosis peniana* descrita por Peyronie (1678-1747), es una causa frecuente (0-4%-3-2%) de curvatura peniana, ocasionada por una placa de tejido fibroso en la túnica albugínea. Se tiene a considerarle como de origen traumático, pero en realidad aun hay mucho que explicar; se le considera muy semejante a las fibrosis plantar y palmar con las que algunas veces concurre, englobándose en esos casos dentro de un problema de tolerancia que puede ocasionar autoinmunidad. Las placas y los nódulos de tejido en los cuerpos cavernosos pueden llegar a presentar degeneración hialina, calcificación y osificación. En ocasiones, de existir dificultad para el coito, y el problema ha durado más de 12 meses, debe manejarse quirúrgicamente.

La *fibrosis retroperitoneal*, es una lesión que no es superficial, pero que es pariente de ellas. Se trata de un problema raro, serio y de causa desconocida, que se caracteriza por la inflamación crónica no específica del retroperitoneo, que suele comprometer a las estructuras de la zona, entre ellas a los uréteres generando su bloqueo lo que ocasiona insuficiencia renal grave, que habitualmente es cuando en muchos casos se hace el diagnóstico. No se sabe con certeza su causa, de hecho se han propuesto teorías relacionadas con alteraciones inmunológicas, sobre todo en el marco de su posible concurrencia con colangitis esclerosante, tiroiditis de Riedel, enfermedad inflamatoria intestinal y fibrosis en otros sitios, como artropatía fibrótica y fibrosis al mediastino, ya sea como una proyección de la lesión abdominal o independiente de ella. También se relaciona les ha relacionado asbestos, drogas derivadas de la ergotamina, beta-bloqueadores, periaortitis y reacción a un supuesto

material que escapa de la aorta enferma. Igualmente se la considerado como una complicación de la diálisis peritoneal prolongada. Por ello a veces se clasifica en primaria o idiopática y en secundaria, sin embargo, no hay diferencia alguna entre ambas. Se trata de una masa fibrótica que rodea a la aorta abdominal, con proyección caudal hacia la pelvis siguiendo la bifurcación de los vasos iliacos, y ocasionalmente cefálica que habitualmente se detiene a la altura del origen de las arterias renales, limitándose entre ese sitio y el sacro. No se extiende mucho lateralmente y rara vez compromete a la pelvis renal. Se ha descrito compresión de la médula por proyección posterior y por la anterior, disección de las hojas del mesenterio intestinal. El comportamiento clásico de inicio, es el desplazamiento medial de los uréteres y su subsecuente obstrucción de inicio a la altura de los vasos iliacos y tardía en casi todo su trayecto. Al microscopio se identifica fibrosis con haces de colágena dentro de una masa avascular, casi sin células y ocasionalmente con calcificaciones. Las células provienen de un infiltrado inflamatorio compuesto por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos. El infiltrado linfocítico es policlonal compuesto por células B y T, predominando las CD4-T. En las muestras provenientes de la región periaórtica se demuestra depósitos de IgG. No es raro encontrar lesiones vasculares inflamatorias con linfocitos en la pared, que comprometen a vasos pequeños y medianos; estas lesiones no se encuentran en otras partes del organismo, lo que sugiere un proceso local de inmunidad alterada.

El dato clínico más frecuente es la palpación de una masa abdominal. Entre el 5% y 10% de los enfermos cursan con edema de las extremidades inferiores, y a veces tromboflebitis secundaria a obstrucción venosa. En casos graves hay pérdida de los pulsos, linfadenopatía, anasarca, hepatomegalia, edema escrotal y soplo abdominal. Estos son signos y síntomas muy generales, por lo que el diagnóstico llega a retardarse hasta por varios meses y a veces hasta más de un año.

Actualmente el abordaje de esto casos se ha modificado. Con la TAC y la RNM se puede diferenciar con bastante precisión a esta masa de las ocasionadas por sarcomas o linfomas, lo que ayuda a individualizar la toma de decisiones. Si se considera indispensable la biopsia, esta se puede realizar por laparoscopia. Cada día es menos recomendable una laparotomía abierta, pero si se opta por ella, para aliviar alguna de las obstrucciones, de entrada el cirujano deberá obtener biopsias sobre todo de los márgenes periféricos, aunque hay que estar concientes que la apariencia histopatológica no es pronostica ni de evolución ni de posible respuesta a algún tratamiento.

Hoy en día, con la posibilidad de colocar férulas en los uréteres, ha disminuido considerablemente la necesidad de cirugía tradicional, y se reitera la nula necesidad de ella para hacer el diagnóstico histológico. El empleo inicial de prednisona mejora la diuresis casi de inmediato, esto permite evaluar bien el sistema de drenaje renal y tomar las medidas conducentes. Evidentemente, se trata de una enfermedad muy seria que requiere un manejo multidisciplinario perfectamente balanceado. No es una lesión neoplásica maligna, pero ciertamente es perversa y mortal.

Las *fascitis pseudosarcomatosas* son de etiología desconocida, y se localizan más en las extremidades superiores, actualmente se tienden a considerar más de origen inflamatorio que neoplásico. Realmente son lesiones **benignas**, que pueden

llevar por su apariencia histológica, a que el cirujano practique una operación **maligna**. Los estudios inmunocitoquímicos son fundamentales para afinar el diagnóstico.

La *fascitis nodular* es una proliferación reactiva de fibroblastos inmaduros, en la que bajo el microscopio, se aprecian racimos cohesionados de células epiteloideas o en huso, con un fondo uniforme de células mesenquimatosas e inflamatorias y un estroma mixoide. Esta apariencia, hace que se le considere como una proliferación de fibroblastos *pseudo sarcomatosa*, siendo un hecho que la gran celularidad y las mitosis, pueden hacer que el patólogo les considere equivocadamente como un tumor de alta malignidad, lo que puede ser grave en el momento de la toma de decisiones quirúrgicas, ya que el problema se resuelve con la resección simple de la lesión. Tiene algunas variantes, como la compuesta de hueso metaplásico con calcificación y diferenciación condral, y la fascitis intravascular que se caracteriza por una proliferación reactiva de los mió-fibroblastos, de inicio en la fascia superficial o profunda y que compromete a las arterias y/o a las venas, lo que hace que se le considere aun más peligrosa.

La mayoría de las veces, se trata de una lesión solitaria moderadamente dolorosa, de bordes irregulares, que se desplaza sobre tejidos profundos, apareciendo, en muchos de los casos, sin causa, sobre todo en la superficie flexora del antebrazo con crecimiento rápido; muy pocos enfermos recuerdan algún traumatismo. Otras localizaciones son el dorso y la cara anterior del tórax, la mano y las extremidades inferiores. Las lesiones se pueden localizar por debajo de la dermis, entre las masas musculares y a veces en la dermis profunda, también se ha descrito entre el tejido de la mama masculina.

El diagnóstico diferencial de esta patología, se debe hacer con otras lesiones, algunas benignas y otras malignas, entre las que se incluyen hiperplasia pseudo angiomas, fascitis proliferativa, shwanoma, carcinoma metaplásico de células en huso y fibrosarcoma. No hay que olvidar, que además de la evaluación de las características histopatológicas, son vitales, para hacer el diagnóstico preciso y ofertar el mejor tratamiento, las pruebas inmunohistoquímicas.

La *miositis proliferativa* es una lesión rara benigna, reactiva, intramuscular y de origen fibro o mio fibroblastico, muy semejante a la fascitis proliferativa del tejido celular subcutáneo o de la fascia. Al igual que en las previamente descritas, los cambios histopatológicos inusuales, ante una lesión de crecimiento rápido, pueden hacer pensar en un proceso maligno, lo que lleva a realizar procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos agresivos. Habitualmente las lesiones tienen muchas células en huso y gangliónicas, entre y alrededor de los fascículos musculares, lo que le da una apariencia de tablero de ajedrez. La biopsia incisional o con aguja fina permite el diagnóstico y a menudo va seguida de recuperación total con medidas conservadoras.

Los *rabdomiomas* son tumores benignos provenientes del músculo esquelético (voluntario) y del cardiaco. El 90% de los extracardiacos, los que por cierto son muy raros, se localizan en la cabeza y el cuello, generalmente en el trayecto aéreo y respiratorio superior, aunque se llega a ubicar en otros sitios. En los niños, los intracardiacos, son la neoplasia más común, y forman parte del complejo de esclerosis

tuberosa. Están compuestos de células grandes, vacuoladas con poco citoplasma que semejan miocitos alterados. Se identifican *células araña* que tienen un núcleo central con extensiones radiales hacia la periferia celular. Al microscopio de luz y con las técnicas inmunohistoquímicas se identifican como células musculares estriadas, pero al microscopio electrónico se detecta mucho glucógeno lo que es típico de los miocitos. No se trata de un problema histológico sino mecánico, ya que pueden ocluir el drenaje de una cámara cardíaca o de la laringe. Deben resecarse, afortunadamente, existen muy pocas comunicaciones en las que se documenta su recurrencia.

Los *neurileomas* se originan de las llamadas células de Schwann (1810-1882) localizadas en las vainas de los nervios periféricos. Cuando crecen, comprimen a las fibras nerviosas. Los tumores predominan por igual en ambos sexos entre los 40 y los 60 años, siendo solitarios, circunscritos y encapsulados. Microscópicamente se aprecian células de Schwann y en huso, con regiones de alta y baja celularidad en las que se tiñe la proteína S 100 y al “envejecer”, pueden presentar quistes, hemorragias, calcificaciones e hialinización.

Se localizan en todos los sitios incluyendo el SNC, los tejidos blandos, el retroperitoneo y el mediastino. A pesar de la terminación “oma”, histológicamente no son malignos, aunque si lo pueden ser en su comportamiento clínico y accesibilidad quirúrgica, como sucede con el schwannoma del nervio acústico, el que a veces es imposible reseca totalmente, y aunque el tejido remanente no tiende a crecer, siempre existe la posibilidad de que den problemas serios.

Se tratan quirúrgicamente, pero a veces su tamaño exige procedimientos complejos a pesar de ser lesiones benignas. Realmente, lo maligno es su posible localización, no sus características histológicas.

Los *leiomiomas* (Gr. *leio* = liso) son tumores benignos que se desarrollan a partir del músculo liso que es involuntario. Este tipo de tejido forma entre muchas más, a las paredes *contráctiles* del intestino, las vías aéreas, y otras estructuras como el útero y conductos como los oviductos. Su contracción se regula por el flujo transmembrana de los iones de calcio a través de los canales tipo L, los que dejan de funcionar cuando se administran las drogas que les bloquean. En condiciones anormales puede hipertrofiarse, como sucede con los pacientes asmáticos, en los cuales los músculos de las vías aéreas aumentan considerablemente de espesor, al igual que los del intestino cuando existe alguna oclusión crónica. Los leiomiomas son el tumor submucoso más común del aparato digestivo, se les encuentra en el riñón en el 5.2% de los casos de autopsia, aunque muchos pasan desapercibidos clínicamente ya que es muy raro que lleguen a alterar la función renal, a veces son verdaderos “incidentalomas”.

Aún se desconoce la fisiopatología de estos tumores, pero se han investigado varios de ellos. Los que más se han estudiado son los que se originan en el útero ya que son tan frecuentes que afectan a entre el 20% y 30% de las mujeres en edad fértil. Entre ellas, las que más lo padecen son las que cursan con acromegalia, lo que sugiere que el exceso de hormona del crecimiento, influye en su aparición. También es imposible ignorar la acción de los esteroides sexuales, ya que nunca crecen antes de la menarca, y casi nunca lo hacen después de la menopausia, en la que normalmente tienden a decrecer.

También se han asociado a la inmunosupresión y a la presencia del virus de Epstein-Barr, si bien no como únicos responsables del problema, si por lo menos como influyentes de su crecimiento. También podría ser que la transformación neoplásica del músculo liso, obedezca a la participación de mutaciones somáticas de genes responsables de la proliferación y apoptosis de las fibras de este músculo involuntario.

Existe una variedad de estos tumores, denominada "*leiomioma benigno productor de metástasis*" que es una manifestación peculiar de estas neoplasias benignas que, además de dar metástasis pulmonares, se diseminan en la cavidad peritoneal e incluso se llega a demostrar su presencia intravascular. Se desconoce su patogénesis, pero es lógico pensar que todo se ocasione a través de diseminación vascular. Desde luego también se podría deber a que por alguna razón totalmente desconocida, exista crecimiento de ellos de manera multifocal, ya que teóricamente pueden desarrollarse *de novo* en cualquier sitio en donde existe músculo liso, como sucede, también en mujeres en edad reproductiva, en las que no es raro que se presenten como nódulos múltiples en sus piernas; sin embargo en muy ocasional que se localizan en el dartos.

Lesiones intermedias.

Se trata de un grupo de proliferaciones fibrosas raras de malignidad "intermedia", que se muestran muy activas localmente pero que no dan metástasis. Sin embargo, a diferencia de las fibromatosis superficiales, las profundas son agresivas, de ahí que se llamen así precisamente "fibromatosis agresivas".

Los *tumores desmoides* se derivan del tejido conectivo en músculos, fascias y aponeurosis en distintas partes del cuerpo, localizándose más en la cabeza, cuello, hombro, espalda, pared torácica, pared abdominal, y muslos; el 30% se encuentran dentro de la cavidad abdominal, sobre el peritoneo parietal o entre las hojas del mesenterio; varían de tamaño y a veces producen deformidades. Son más frecuentes en mujeres y se presentan a cualquier edad. Llegan a ser lesiones voluminosas (>18 cm de diámetro), moderadamente dolorosas y con un claro patrón de crecimiento infiltrante con tendencia a recurrir, sin embargo, se repite **no** dan metástasis. De su etiología se sabe poco, pero están frecuentemente relacionados a trauma y en algunos pacientes debe existir cierta influencia genética, ya que los padecen hasta el 12% de los portadores de poliposis familiar múltiple, por lo que se les considera un componente del síndrome de Gardner (1909-) llegando a aparecer en ocasiones, después de la extirpación del colon. También se sospecha que exista cierta influencia hormonal ya que además de predominar en mujeres, tienden a localizarse en ellas, en la pared abdominal durante o después del embarazo. En las extremidades llegan a ser multifocales.

Microscópicamente se aprecian haces de células en huso, dentro de un estroma de colágena. Los fibroblastos se concentran más en la periferia de la lesión y en general son de celularidad baja, con pocas figuras mitóticas o pléomorfismo nuclear. Carecen de pseudocápsula.

El US es muy útil para hacer el diagnóstico diferencial de la lesión, y la TAC y RNM permiten determinar su relación con las estructuras vecinas. No es

fácil con estos recursos, diferenciarle con certeza de los sarcomas, por lo que la biopsia es indispensable, a diferencia de la fibrosis retroperitoneal. El manejo es quirúrgico con la extirpación de la lesión, teniendo que asegurar bordes libre de entre 3 cm a 5 cm, pero tratando de conservar la función para evitar mutilaciones innecesarias, sin embargo algunas series reportan recurrencias a pesar de cantos libres aparentemente suficientes, por lo que varios grupos recomiendan resecciones amplias y en consecuencia mutilantes. En algunas localizaciones, la vecindad con estructuras vasculares o nerviosas, no permiten márgenes holgados y en esos casos se debe recurrir a radioterapia; sin embargo también es cierto que no todos los enfermos con bordes comprometidos, están condenados a recurrencia ya que se ha demostrado que esto sólo ocurre en poco más del 50% de los casos.

Para los pacientes que no pueden ser manejados con cirugía y radiaciones, existen resultados reservados con el empleo de varios fármacos, como los antiestrógenos (tamoxifen), AINES (indometacina), interferón y quimioterapia con drogas no citotóxicas.

Lesiones malignas.

*“Cuando no obtenemos lo que deseamos,
por lo general nos sentimos desencantados;
y cuando obtenemos lo que no deseamos, nos
sentimos desdichados”* Epicteto (55-135 DC)

Los **sarcomas** ocurren en todos los grupos de edad; a diferencia de los carcinomas que predominan en los adultos y los de células embrionarias que predominan en los infantes. Sin embargo son muy raros ya que representan tan sólo el 1% de todas las neoplasias malignas. La cresta del total de los sarcomas de tejidos de blandos (STB), se da en la quinta década de la vida pero en porcentaje para un grupo de edad, el pico está en la niñez y la adolescencia, en donde se presentan el 8% de estos tumores los que desgraciadamente, contribuyen mucho a los decesos por cáncer entre los jóvenes, debido a que tienen mucho más mal pronóstico que otros tumores dentro del mismo grupo de edad como son melanoma, tiroideo, linfoma de Hodgkin y tumores de células germinales. Los STB, son un conjunto heterogéneo derivados del tejido conectivo, y la OMS reconoce **más de 50** tipos de ellos. Algunos como el ya mencionado sarcoma sinovial monofásico, están compuestos principalmente de células malignas, mientras que otros como el mixofibrosarcoma tienen diferentes grados de celularidad, septos fibrosos, estroma mixoide y necrosis. La hemorragia intratumoral, el infiltrado inflamatorio y la degeneración quística también contribuyen a su tamaño. Como es fácil de comprender la clasificación de estas lesiones, se basó durante años, en la semejanza que tuviera un tumor con alguno de los tejidos originales. Con el advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas que permiten identificar antígenos bien definidos, se tienen clasificaciones más específicas de aquellas lesiones sarcomatosas que histológicamente no se pueden ubicar con facilidad dentro de algún grupo. A eso se han sumado la tecnología de detección de marcadores genéticos, lo que en conjunto, ahora ha hecho posible empezar a definir cuales son los mecanismos del crecimiento anormal de estas

neoplasias, además de establecer con claridad las diferencias biológicas entre cada uno de los STB, lo que se espera facilitará idear tratamientos “a la medida” para cada una de las subclases tumorales. Sin embargo, aún hay mucho camino por recorrer, si consideramos que hasta el 24% de ello son indiferenciados, a pesar de todos los recursos de clasificación. Estos se caracterizan por ser pleomórficos, epiteloideos y de células pequeñas imposibles de diferenciar o de clasificar.

Sin embargo, aunque espectacular, el avance es relativamente lento porque la incidencia es de $\sim 2.5/10^6$, siendo más comunes los rhabdomiomas en los niños y el histiocitoma fibroso maligno en los adultos, precisamente lo escaso, hace que “afortunadamente” sea imposible contar con grandes grupos de estudio. Ahora sabemos que muchos tienen traslocaciones cromosomales, pero los fenotipos, a excepción del sarcoma sinovial, no se han especificado del todo. El pronóstico de los STB, está relacionado al grado histológico, medido por las figuras mitóticas y por el estado de los cromosomas en el cariotipo (ploidía [*Gr ploid* = doblez]). Dentro de sus características adversas, está la edad avanzada del paciente, localización profunda y la recurrencia local. La mayoría de las veces sus metástasis se dan a través de las venas, y no se caracterizan por su diseminación linfática, por lo que la búsqueda de nódulo centinela no es en general una conducta quirúrgica necesaria, aunque esto se reserva para los muy raros sarcomas epiteloideos, rhabdomioma, sarcoma de células claras y al sarcoma sinovial, sin embargo en los que podría ser de alguna utilidad, son tan raros que existe muy poca experiencia al respecto, como para aconsejarle de rutina.

La mayoría de estos tumores son esporádicos, y se sabe que pueden presentarse dentro 3 a 15 años después de tratamiento con radioterapia contra linfoma, cáncer cervico-uterino, tumor testicular o cáncer de mama. En algunos casos de linfedema crónico, particularmente del resultante por la mastectomía radical, se presenta angiosarcoma, que es un componente del llamado síndrome de Stewart (1894-)-Treves,

Algunos factores genéticos también se han asociado con los sarcomas, como sucede en el caso de la neurofibromatosis tipo 1, la que tiene el 10% de riesgo de presentar un tumor maligno durante la vida de un portador, en la vaina de un nervio periférico. Los niños con retinoblastoma hereditario que se ocasiona por una mutación del gen supresor de tumor *RBI*, tienen una elevada propensión a desarrollar sarcoma óseo o de tejidos blandos lo que se incrementa considerablemente si reciben radiaciones. También se presentan STB en portadores del síndrome de Li-Fraumeni, ocasionado por una mutación de gen supresor de tumor *p53*.

Los STB en los adolescentes y los adultos jóvenes, merecen una mención especial ya que los pacientes entre los 15 y los 30 años, requieren pediatras para su manejo inicial, y años después, de los servicios por médicos de adultos, lo que demanda un manejo muy coordinado y sobre todo entender que se aparecen en un sujeto dependiente y en crecimiento, que un buen día se convierte en independiente, con necesidad de ser productivo y buscar trabajo.

A media que se tiene más edad los tumores son más agresivos, de tal manera que los mayores de 15 años, tiene peor pronóstico que los menores de esa edad, y en algunas variedades la sobrevida a 5 años es del 75% en niños, cuando la

misma variedad en mayores de 15 años, es de tan solo del 20%. Desde luego hay que tener siempre presente, que la edad es un simple marcador, existiendo otras circunstancias como las variables biológicas, la características individuales y los tratamientos recibidos.

El *diagnóstico inicial* de una lesión sospechosa de ser STB, se hace o porque el enfermo consulta por una masa que le preocupa, o porque se efectúan estudios de imagen para evaluar un traumatismo o una fractura patológica. Cuando se interrogan con detenimiento, llegan a referir el haber percibido algún dolor o por lo menos molestia, pero otros muchos señalan haber estado totalmente asintomáticos hasta la primera consulta. En ocasiones la manifestación inicial resulta de la compresión que hacen sobre las estructuras vecinas sobre todo las nerviosas. El signo de Tinel (1879-1952) es un hormigueo distal muy característico cuando se percute sobre el trayecto del nervio; y si bien no es patognomónico de lesiones malignas, si indica que algo anda mal con el, sobre todo en ausencia de antecedente de trauma (Tinel 1) o de problemas con el túnel del carpo (Tinel 2). La limitación de los movimientos articulares es tardía y en general se asocia a masas grandes. Si bien casi no ocluyen a las arterias, aún cuando las rodeen por completo, si se llega a presentar congestión venosa. El dolor al apoyar una extremidad, sugiere la pérdida de integridad estructural de un hueso. A veces existen cambios en la piel, como hiperpigmentación o las manchas café con leche, semejantes a las que acompañan a la neurofibromatosis.

La evaluación detenida con todos los recursos disponibles *no invasivos*, es literalmente indispensable **antes** de pensar en la biopsia. Los RX siguen siendo el estudio de primera elección sobre todo para confirmar o descartar una lesión ósea e identificar, de existir, calcificaciones entre la masa muscular lo que sugiere tumores vasculares o algún STB como el sarcoma sinovial. La RNM orienta hacia las características del tejido de origen (mixoide, graso, fibroso, vascular) y permite un “mapeo” de la localización, extensión y relación con las estructuras vecinas, sin embargo **no es útil** para dar una idea del potencial maligno de la masa. Las RX, incluyendo las torácicas y la RNM son complementarias, por lo que no hay que olvidarles. Para establecer un estadio, habrá que recurrir a la TAC pulmonar, ya que la mayoría de los STB, dan de primera intención metástasis hacia el tórax. Los liposarcomas, son lo que más dan siembras fuera del tejido pulmonar, por ello la tomografía con emisión de positrones, es muy útil en este subtipo celular específico ya que da una idea de la magnitud del problema. Si se sospecha que se trata de un rhabdomyosarcoma, es recomendable efectuar biopsia por aspiración de la médula ósea.

La biopsia aunque técnicamente es un procedimiento sin mayor problema, solo debe hacerse contando ya con toda la información posible, para no tener que someter al paciente a problemas mayores. Por ejemplo el trayecto de una aguja de biopsia o la incisión mal planeada, efectuada en un sitio equivocado, puede convertir a un tumor resecable en uno no resecable, el que requerirá por ese simple hecho, de amputación para su manejo. Igualmente un diagnóstico equivocado, puede resultar en un tratamiento inapropiado. Por ello si hay una lesión sospechosa de ser sarcoma y se considera indispensable la biopsia, quien la efectúe **debe ser**

el mismo cirujano que va a tratar definitivamente al enfermo. El objetivo de la biopsia es proporcionar, sin comprometer cualquier posible tratamiento, suficiente cantidad del tejido “blanco”, y con ello estar en condiciones óptimas para poder hacer el diagnóstico, y claro con la mínima morbilidad para el enfermo. Las biopsias pueden ser excisionales o incisionales, de acuerdo a la situación específica. La primera implica la resección total de la masa tumoral, lo que sólo se puede realizar en tumores pequeños subcutáneos que dejan, de ser necesario, un lecho quirúrgico accesible para resección amplia, sin requerirse de algo especial como injerto cutáneo. A pesar, de que hay tendencia al uso de las incisiones transversales en las extremidades con el objeto de obtener buenos resultados cosméticos al seguir las líneas de Langer, estas *nunca* se deben emplear ante la sospecha de un STB; en estos casos, en las extremidades *siempre* deben ser longitudinales. Las biopsias incisionales se realizan o abiertas o con aguja, pero existe controversia acerca de cual es mejor. Si la decisión es la aguja, esta invariablemente debe ser de corte no de aspiración, para que permita obtener un cilindro proveniente del centro de la masa. La abierta suministra una fracción de tejido mayor, no siempre profunda y desde luego requiere de una incisión. Es fundamental evitar la “contaminación celular” de los tejidos vecinos, recordando que la aguja no necesariamente lo evita, sobre todo si se introduce varias veces. La hemorragia con la incisional, se controla directamente; con la aguja, sobre todo si se efectúa más de una punción empleando alguna de diámetro grande, puede resultar en resumo de sangre hacia los tejidos circunvecinos, incluso hasta 24 horas después de la toma, por lo que es aconsejable siempre dejar compresión e inmovilizar la zona. Como tiempo quirúrgico durante la cirugía definitiva, hay que resecar todo el trayecto que siguió la aguja. En las abiertas, no se deben diseccionar las estructuras vasculares y nerviosas, porque esto les contamina, tampoco se debe abordar al tumor siguiendo los planos convencionales de disección, sino a través de las fibras musculares; el tumor se puede localizar por palpación o por RNM. Durante la cirugía definitiva deberá extirparse la incisión efectuada para la biopsia abierta. Hay que evitar muestrear tejido necrótico, además se deben enviar algunos fragmentos de tejido fresco, para los estudios moleculares y marcadores de linfoma, si es que existe esa posibilidad diagnóstica. Óptimamente, hay que guardar un fragmento bajo congelación. Si existe la menor sospecha de que haya infección, el cultivo es indispensable. En algunas ocasiones, la localización de los tumores hacen que puedan existir más fallas y con ello retrasos en el manejo. Por ejemplo en los localizados en el sacro, las biopsias con aguja, tienen más errores. En otros como los abdominales o retroperitoneales, hay que controlar el acceso, es decir efectuar una mini-laparotomía, para tomar la biopsia con una aguja; actualmente ya hay experiencia con la laparoscopia, que aunque menos invasiva, requiere de alta tecnología. En los localizados en las ingles, huecos poplíteos y áreas profundas del antebrazo, dada la cercanía de estructuras neurovasculares importantes, las biopsias a ciegas con aguja son muy peligrosas, en esos casos son preferibles, por ser más seguras, incisiones pequeñas o en su caso, la punción bajo la guía con TAC.

El *tratamiento* del los STB, se ha vuelto multidisciplinario. El diagnóstico más temprano por medio de los recursos de imagen, con la quimioterapia y la radioterapia ha mejorado el pronóstico, y la cirugía sigue siendo el recurso de

primera línea en casi todos ellos. Sin embargo, siempre hay que tener presente que el manejo adecuado de una posible lesión sarcomatosa, se inicia haciendo las pruebas apropiadas para hacer el diagnóstico, ya que esto permite la planeación terapéutica coordinada.

La indicación para la *remoción quirúrgica* de una masa dependerá del diagnóstico histológico y del estadio en que se encuentre. Para la gran mayoría de los STB que no han dado metástasis, con excepción del rhabdomioma, se recomienda en combinación con quimo o radioterapia, la resección quirúrgica del tumor, siempre y cuando la morbilidad de esto no sea excesiva. En los casos en los que hay metástasis, la meta es el control local del tumor primario, en conjunto con los pasos necesarios *para controlar a la enfermedad de manera íntegra*, por ello, el momento para efectuar la resección, estará supeditado a las circunstancias especiales del caso, ya que en relación a los STB, existen varias modalidades, la mayoría sin embargo, a excepción del rhabdomioma, recomiendan resección quirúrgica, antes, durante o después de la quimioterapia o la radioterapia, sin que parezcan existir diferencias en la sobrevida. En algunos casos el manejo no quirúrgico de inicio, reduce el volumen tumoral y con ello lo hace más accesible quirúrgicamente.

La definición de “tumor resecable” la da el tumor mismo, ya que todo dependerá de la morbilidad que ocasione la resección de las estructura vecinas a la masa. El intento de remoción quirúrgica curativa, implica la extirpación en bloque del tumor con el trayecto que dejó la toma de biopsia y la certeza en bordes quirúrgicos que deberán ser lo suficientemente amplios, como para considerarles libres de actividad tumoral. Se repite que la biopsia mal planeada **¡puede arruinar la posibilidad de cirugía curativa!** Actualmente, han mejorado las técnicas de reconstrucción colorectal, urológica, vascular, espinal de los huesos largos y la sustitución de deficiencias articulares, lo que definitivamente ha hecho resecables tumores que quizá hace sólo unos cuantos años ni siquiera se consideraban compatibles con la vida, ya no se diga con la función. La gran barrera siguen siendo las estructuras nerviosas, porque estas no se pueden sustituir, sin embargo, con las transferencias tendinosas, se pueden suplir en casos muy específicos, las deficiencias ocasionadas por la denervación quirúrgica de algunas masas musculares. Todo lo anterior hay que explicarlo a los pacientes antes de la cirugía, la cual sólo se deberá efectuar si están de acuerdo en cambiar función por sobrevida, en el caso que la segunda solo se puede ofertar a través de una intervención por demás mutilante. La mayoría de los STB se localizan en la pelvis, los glúteos y las extremidades, por lo que se sacrifican estructuras vitales para la función, pero con el advenimiento de alo injertos y endoprótesis que permiten pensar en la reconstrucción de hombros, caderas, rodillas, y codos, se ha extendido el concepto de resecabilidad, lo que se refuerza con la posibilidad de reconstruir arterias importantes. Desde luego un reto mayúsculo, ha sido intentar lo anterior en un paciente que está en vías de crecimiento, en cuyo caso uno de los mayores desafíos es, como ya se señalo en otro capítulo, mantener la simetría de las extremidades; algunas prótesis modernas lo permiten, y seguramente en el futuro se irán mejorando.

En la práctica cotidiana, los cirujanos se encuentran a veces con lesiones pequeñas, que parecen benignas y se resecan como tales, pero que se reportan

dos o tres días después como sarcomas. Aunque no se palpe tejido remanente, la experiencia ha demostrado que más del 30% tienen tumor residual en el lecho quirúrgico. Esto obliga a revisar el record quirúrgico y efectuar RNM para valorar la zona, con el objeto de tener una idea de cuanto tejido debe re-extirparse y si será necesario, para cerrar el defecto, un injerto de piel o incluso un colgajo mio-cutáneo.

¿Cuales son los bordes quirúrgicos adecuados? Desde luego todas las resecciones deben hacerse a través de tejidos sanos. Los términos resecciones radicales, amplias, marginales e intralesionales, hablan por si mismo. Los últimos son inaceptables, pero hay que tener cuidado con la interpretación del patólogo, ya que durante la cirugía se pudieron haber realizado cortes más que amplios a través de masas musculares sanas, pero que se retrajeron después de la manipulación por lo que aparecen como bordes positivos, cuando no lo eran "in situ". El tipo de tejido en el margen también es importante, por ejemplo alguno de 1 a 2 mm con una fascia de por medio, es mucho más "grande", que el del mismo espesor con sólo tejido areolar o adiposo. Lo que es francamente inadecuado, es pensar que un plano de disección roma al rededor de la masa es suficiente, ya que sin duda, esto es una invitación a la recidiva.

Los resultados de manejo de los STB, en todas sus localizaciones, es del 65% al 75% de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años; el de sobrevida sin recurrencia local (SSRL) va del 75% al 90%. Los factores pronósticos para ello son el tamaño del tumor, grado, estadio y margen de resección.

La *radiación* se debe considerar como complemento del manejo de los STB grandes, en el preoperatorio para reducir los campos y en el posoperatorio para evitar las recidivas.

La *quimioterapia* se ha empleado en casos considerados como de alto riesgo, ya que a pesar del buen pronóstico de los STB, los tumores grandes (>5cms), profundos, y de alto grado son considerado muy peligrosos, porque muchos pacientes que les padecen, tienen *micrometástasis* ocultas al momento del diagnóstico y mueren de su enfermedad. De ahí la razón de proponer el empleo de fármacos, para el manejo de estos sujetos. A pesar de más de 30 años de investigación, aún no existe un esquema que pueda, sin lugar a dudas, demostrar que es muy eficaz a pesar de cierta evidencia que podría sugerir una modesta mejoría. Quizá la introducción de agentes antiangiogénicos o inhibidores de la transducción celular, sumados a los esquemas de quimioterapia disponibles actualmente, puedan lograr en el futuro, mejoría del promedio de curaciones, lo que no ha sido posible en los últimos 20 años.

Desde luego, a veces cuesta trabajo evaluar el resultado de la quimio y la radioterapia, por lo que en esos casos hay que recurrir a los recursos de imagen. Aun cuando las células malignas pudieran ser erradicadas de la lesión, el volumen de la masa heterogénea podría no reducirse o incluso aumentar como resultado de la necrosis o la hemorragia, por lo que el tamaño de la lesión en si, no es un criterio que permita evaluar bien el resultado de una terapéutica no quirúrgica, teniéndose que recurrir al estudio histológico en búsqueda de células malignas o a estudios de imagen, para conocer el estado biológico de la tumoración y en consecuencia el resultado terapéutico. Para ello se recurre a la TAC, a la RNM, a la tomografía

con emisión de positrones (TEP), a la RNM dinámica con medio de contraste, a la resonancia magnética espectroscópica y a la gammagrafía con talio-201, sin embargo la heterogeneidad de los tejidos que integran a los sarcomas, y la gran vascularidad de las lesiones de alto grado, han contribuido sin duda, a que hasta el momento no se hayan podido correlacionar el tamaño de las lesiones tratadas, con las respuestas celulares a los tratamientos no quirúrgicos.

Los cirujanos deben extremar sus precauciones para evitar laceraciones en su piel, ya que se han documentado casos de inoculación accidental de células malignas, con el potencial de crecer dentro de los tejidos del cirujano, a manera de un trasplante alogénico de tejido tumoral, lo que quizá sea posible porque estas células malignas tengan cambios cuantitativos y cualitativos de las moléculas clase I del complejo de histocompatibilidad, o ausencia de antígenos inmunogénicos en ellas.

Variedades frecuentes de STB

Como se señaló anteriormente, la OMS reconoce más de 50 tipos de sarcomas. Revisaremos únicamente aquellos que son los más frecuentes, entre estas de por sí raras neoplasias malignas.

Los *liposarcomas*, son los STB más comunes y predominan en adultos; el 40% se presentan en el retroperitoneo, de ellos 35% se originan en la grasa perirenal, y de estos sólo 25% son bien diferenciados. Forma una masa gelatinosa, mal definida. Histológicamente se aprecia desde lipocitos maduros hasta células pequeñas indiferenciadas en proporciones variables de acuerdo al grado del tumor; también se acompañan de células pleomórficas. Se diseminan hacia los pulmones, pleura, hígado y tubo digestivo. El pronóstico es variable, por ejemplo los hace peligrosos, el que sean muy grandes, estén localizados en el extremo proximal de una extremidad o que cursen con lesiones satélites originarias de tejido conectivo circunvecino. La sobrevida a cinco años en los poco diferenciados es de ~45% y de ~60% en los de bajo grado. Pueden recurrir hasta 20 años después de la resección original. Actualmente los retroperitoneales se tienden a resecar por laparoscopia; se han reportado implantes de los puertos de acceso.

Los *tumores malignos de la vaina nerviosa periférica* (TMVNP), son difíciles de clasificar con certeza, ya que no se puede establecer si las células afectadas son las de Schwann, del perinervio o fibroblastos; antes se les llamaba schwannoma maligno o neurofibrocarcoma. Los TMVN pueden originarse en casos de neurofibromatosis I (2%-30%), lo que sucede más en jóvenes, entre los cuales hay algunos muy agresivos. Entre los 20 años y los 50 años de edad, tienden a ser únicos. En ocasiones se encuentra algunos componentes heterólogos como hueso, glándulas, cartílago y rhabdomioblastos que se conocen con el nombre de tumores de tritón (tumores malignos con características rhabdoides). Son tumores muy peligrosos, que requieren resección radical y radiaciones.

Los *histiocitomas fibrosos malignos* son los sarcomas más comunes en sujetos más allá de la sexta década de la vida, localizándose más en el muslo; el término agrupa a muchas variedades previamente clasificadas como fibrosarcomas. Se trata generalmente de una lesión profunda a veces muy grande (>15 cm) de lento crecimiento dentro de la masa muscular de la pierna o en el retroperitoneo,

predominando una célula muy semejante al fibroblasto, y se presenta con un patrón de rueda de carreta. También tiene células pleomorfas y anaplasicas con figuras mitóticas anormales mezcladas con macrófagos, linfocitos y una que otra célula gigante multinuclear. Con los anticuerpos monoclonales se confirma que los fibroblastos expresan vimentina, que es una proteína fibrilar. Entre las variantes se incluyen la fibrosa, de células gigantes, mixoides e inflamatorias.

Dan metástasis pulmonares con mucha frecuencia e incluso existe la posibilidad de que se expectoren fragmentos de alguna de ellas.

La sobrevida a cinco años es de ~30%.

Los *fibrosarcomas* se presentan en adultos entre los 40 y los 50 años de edad, y se localizan más frecuentemente a la altura de la rodilla, en el tronco, los antebrazos y el extremo inferior de la pierna; ocasionalmente se les halla en los senos para nasales, y no son tan raros en el retroperitoneo. El tumor es profundo, con una falsa cápsula que resulta de la compresión del tejido conectivo circundante; las células tumorales son indiferenciadas en huso, que se extienden hacia los tejidos que le rodean. Algunos haces de fibras adoptan una apariencia de “hueso de arenque” y hay diseminación local a manera de nódulos aparentemente independientes. El diagnóstico histológico es difícil ya que se parecen mucho a los TMVNP y los sarcomas sinoviales, por lo que hay que recurrir a las técnicas de tinción inmunohistoquímica. Dan metástasis por vía hematógena a hígado, pulmón y hueso; su pronóstico es incierto aunque los que se llegan a presentar en los recién nacidos son menos agresivos.

Los *rabdomiosarcomas* son tumores del músculo estriado (voluntario) y son por demás raros en los adultos. De hecho, en mayores de 35 años, hay que revisar detenidamente las muestras antes de optar por ese diagnóstico, conclusión a la que sólo se llega con microscopía electrónica y tinciones inmunohistoquímicas. La variedad que se presenta entre ellos es la llamada pleomorfa.

En los *niños* más de la mitad de los tumores son sarcomas, predominando la categoría llamada embrional. Afecta de cuatro a siete menores de 15 años por millón. La mayoría son esporádicos y se asocian a mutaciones en el gen supresor de tumor p53. Pueden aparecer en cualquier sitio aunque tienen predilección por la nasofaringe y la órbita (en donde por cierto, casi ¡no hay músculo estriado!) Los síntomas dependen de su efecto de masa; los de la órbita ocasionan proptosis, en las extremidades una tumoración indolora, en la vejiga o próstata en donde también son relativamente frecuentes, obstrucción urinaria, hematuria y masa abdominal, etc. En algunas estructuras, como la nariz, la vejiga y la vagina, crece más como una masa polipoidea *arracimada* o botrioidal (Gr. *botrys* = racimo de uvas), que como un tumor redondo, por lo que precisamente se le llama botrioides.

Un tercio son resecales al momento del diagnóstico y 15% tienen metástasis en los ganglios linfáticos regionales, pulmones, hueso y médula ósea, por lo que hay que hacer aspirado al momento de evaluar integralmente al enfermo.

La variedad alveolar, se presenta en personas relativamente mayores (10 a 25 años) con localización en las extremidades, sobre todo los brazos, pero también en el periné y en el espacio perirectal.

Estos tumores se extienden localmente y destruyen con facilidad a los tejidos vecinos incluyendo el hueso. La variedad alveolar tiene más mal pronóstico que la embrional y la pleomorfica.

Dado que tienden a diseminarse por vía hematogena, la quimioterapia es fundamental en su manejo, el que se “complementa” con el control local mediante cirugía y radioterapia la que es tan extremadamente efectiva, que es considerada como indispensable. Actualmente es una de las lesiones sarcomatosas con mejor pronóstico, siempre y cuando el diagnóstico se haga temprano y se maneje de manera multidisciplinaria, alcanzando con ello una sobrevida de hasta el 90% o más en algunos casos.

Los *leiomiomas* son tumores malignos raros de músculo liso. De acuerdo a su localización se dividen en dos subtipos, los cutáneos y los profundos.

Los primeros, con mejor pronóstico por el diagnóstico precoz y la extirpación completa, y se originan de los músculos erectores del pelo o del dartos, localizándose en la dermis con extensión ocasional al tejido celular subcutáneo

Los profundos, son mucho más peligrosos ya que son frecuentes en el retroperitoneo, las extremidades y a veces en tubo digestivo. A veces se encuentran tumores bastante grandes. Son más comunes en mujeres.

Histológicamente se parecen mucho a los leiomiomas, y lo que les distingue son las mitosis, aceptándose que por lo menos se deben encontrar dos por 10 campos de alta resolución. En algunos sitios se identifican células de músculo liso como las de los leiomiomas, pero en otras dentro de la misma masa, están pobremente diferenciadas, con muchas atípicas celulares y núcleos y nucleolos prominentes. La gravedad de la lesión está relacionada con su localización, por ejemplo, el retroperitoneal tiende a invadir a la cava inferior, llegando a ocasionar edema de miembros inferiores y síndrome de Budd-Chiari. Da metástasis a pulmón e incluso a tejidos blandos. La cirugía es efectiva si se reseca totalmente, en aquellos casos de difícil acceso, la sobrevida es mala.

REFERENCIAS

1. Anand A, Tsapakis EM, Narvani AA, Alhakim A, Cannon SR, Tsiridis E. "Ppseudosarcoma" in a pregnant woman. *World J Surg Oncol* 2007; 5:7.
2. Arguelles SE, Congregado Ruiz CB, Medina Lopez RA, Pascual del Pobil Moreno JL. [Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma]. *Actas Urol Esp* 2004; 28(8):624-626.
3. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341(5):342-352.
4. Asgari M, Rubin BP, Hornung RL. Neonate with a fibrosarcoma and consumptive coagulopathy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2 Suppl):S23-S25.
5. Ball AJ, Siddiq FM, Garcia M, Ganjei-Azar P, Leveillee RJ. Hand-assisted laparoscopic removal of retroperitoneal liposarcoma. *Urology* 2005; 65(6):1226.
6. Baran R, Richert B. Common nail tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24(3):297-311.
7. Beckmann J, Kalteis T, Baer W, Grifka J, Lerch K. [Plantar fibromatosis: therapy by total plantarfasciectomy]. *Zentralbl Chir* 2004; 129(1):53-57.
8. Bella AJ, Beasley KA, Obied A, Brock GB. Minimally invasive intracorporeal incision of Peyronie's plaque: initial experiences with a new technique. *Urology* 2006; 68(4):852-857.
9. Brooks DG. The neurofibromatoses: hereditary predisposition to multiple peripheral nerve tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15(2):145-155.
10. Brooks JK, Scheper MA, Kramer RE, Papadimitriou JC, Sauk JJ, Nikitakis NG. Intraoral proliferative myositis: case report and literature review. *Head Neck* 2007; 29(4):416-420.
11. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):219-228.
12. Cheng EY. Surgical management of sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):451-70, v.
13. Cheng H, Sitrin MD, Rani A. Angiomyolipoma in the colon. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(3):443-444.
14. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(7):701-711.
15. de BE, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van CF. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 2004; 187(1):33-38.
16. Dinauer PA, Brixey CJ, Moncur JT, Fanburg-Smith JC, Murphey MD. Pathologic and MR imaging features of benign fibrous soft-tissue tumors in adults. *Radiographics* 2007; 27(1):173-187.

17. Dionne JM, Carter JE, Matsell D, MacNeily AE, Morrison KB, de SD. Renal leiomyoma associated with Epstein-Barr virus in a pediatric transplant patient. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2):351-355.
18. Ducic I, Larson EE. Outcomes of surgical treatment for chronic postoperative breast and abdominal pain attributed to the intercostal nerve. *J Am Coll Surg* 2006; 203(3):304-310.
19. Eilber FC, Tap WD, Nelson SD, Eckardt JJ, Eilber FR. Advances in chemotherapy for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):15-22.
20. Gartner HV, Seidl C, Luckenbach C et al. Genetic analysis of a sarcoma accidentally trasplanted from a patient to a surgeon. *N Engl J Med* 1996; 335(20):1494-1496.
21. Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(1):23-38.
22. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Ooi LL, Wong WK. Retroperitoneal schwannoma. *Am J Surg* 2006; 192(1):14-18.
23. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63(8):1457-1461.
24. Goodyear-Smith F, Arroll B. What can family physicians offer patients with carpal tunnel syndrome other than surgery? A systematic review of nonsurgical management. *Ann Fam Med* 2004; 2(3):267-273.
25. Hosalkar HS, Fox EJ, Delaney T, Torbert JT, Ogilvie CM, Lackman RD. Desmoid tumors and current status of management. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(1):53-63.
26. Huntsman RJ, Sinclair DB, Richer LP. Tuberous sclerosis with open lipped schizencephaly. *Pediatr Neurol* 2006; 34(3):231-234.
27. Jensen K, Swartz K. A rare case of rhabdomyoma of the larynx causing airway obstruction. *Ear Nose Throat J* 2006; 85(2):116-118.
28. John T, Portenier D, Auster B, Mehregan D, Drelichman A, Telmos A. Leiomyosarcoma of scrotum—case report and review of literature. *Urology* 2006; 67(2):424.
29. Kasai T, Shozu M, Murakami K et al. Increased expression of type I 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase enhances in situ production of estradiol in uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5661-5668.
30. Kato K, Ehara S, Nishida J, Satoh T. Rapid involution of proliferative fasciitis. *Skeletal Radiol* 2004; 33(5):300-302.
31. Kim JH, Kwon H, Song D, Shin OR, Jung SN. Clinical case of ossifying fasciitis of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60(4):443-446.
32. Kim YJ, Kim SY, Kang SJ, Kim GM. Neural fibrolipoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(3):528-529.
33. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):615-27, vii.
34. Marsh EE, Bulun SE. Steroid hormones and leiomyomas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):59-67.

35. Matushansky I, Maki RG. Mechanisms of sarcomagenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):427-49, v.
36. Munteanu M, Pirscoveanu M, Gugila I, Munteanu MC, Munteanu AC, Ionescu M. [Rare case of retroperitoneal malignant Schwannoma]. *Chirurgia (Bucur)* 2004; 99(5):345-350.
37. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Free radicals and Dupuytren's contracture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6610):1373-1375.
38. Nagaraj LV, Fangman W, White WL et al. Self-healing juvenile cutaneous mucinosis: cases highlighting subcutaneous/fascial involvement. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1036-1043.
39. Nedea EA, DeLaney TF. Sarcoma and skin radiation oncology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2):401-429.
40. Pasta V, Torcasio A, Tintisona O et al. [Pseudosarcomatous lesions: report of two cases]. *G Chir* 2006; 27(4):153-157.
41. Perrin C, Goettmann S, Baran R. Onychomatricoma: clinical and histopathologic findings in 12 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(4 Pt 1):560-564.
42. Rha SE, Byun JY, Jung SE et al. The renal sinus: pathologic spectrum and multimodality imaging approach. *Radiographics* 2004; 24 Suppl 1:S117-S131.
43. Sakurai Y, Sugimoto H, Yoshida K et al. Superficial fibromatosis mimicking subcutaneous hematoma: an unusual and difficult diagnosis in a patient with mild hemophilia A. *Int J Hematol* 2007; 85(1):1-4.
44. Samujh R, Dharmik A, Joshi K, Rao KL. Fetal rhabdomyoma in a neonate. *Indian Pediatr* 2004; 41(8):839-842.
45. Schaeffer EM, Jarow JP, Jr., Vrablic J, Jarow JP. Duplex ultrasonography detects clinically significant anomalies of penile arterial vasculature affecting surgical approach to penile straightening. *Urology* 2006; 67(1):166-169.
46. Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):565-viii.
47. Schuetze SM. Imaging and response in soft tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):471-87, vi.
48. Scurr M, Judson I. Neoadjuvant and adjuvant therapy for extremity soft tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):489-500, vi.
49. Sharma KB. Spontaneous expectoration of lung tumour mass. *CMAJ* 2005; 172(9):1182.
50. Shindler KS, Liu GT, Womer RB. Long-term follow-up and prognosis of orbital apex syndrome resulting from nasopharyngeal rhabdomyosarcoma. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2):236-241.
51. Silverman TA, Enzinger FM. Fibrolipomatous hamartoma of nerve. A clinicopathologic analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9(1):7-14.
52. Singer AJ. Retroperitoneal liposarcoma and aldosteronoma. *Urology* 2004; 64(1):154-155.
53. Solway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. *N Engl J Med* 2007; 356(13):1367-1369.

54. Squillaci S, Tallarigo F, Patarino R, Bisceglia M. Nodular fasciitis of the male breast: a case report. *Int J Surg Pathol* 2007; 15(1):69-72.
55. Steinert DM, Patel SR. Recent studies in novel therapy for metastatic sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3):573-90, viii.
56. Sun S, Jin Y, Chang G, Wang C, Li X, Wang Z. Endoscopic band ligation without electrosurgery: a new technique for excision of small upper-GI leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(2):218-222.
57. Uibu T, Oksa P, Auvinen A et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004; 363(9419):1422-1426.
58. Valdez TA, Desai U, Volk MS. Recurrent fetal rhabdomyoma of the head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(6):1115-1118.
59. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, van d, V, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(5):615-625.
60. Wagamon K, Somach SC, Bass J et al. Lipidized dermatofibromas and their relationship to serum lipids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3):494-498.
61. Wiet RJ, Kazan RP, Ciric I, Littlefield PD. Acoustic neuroma (vestibular schwannoma) revision. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(4):751-62, vii.
62. Wildasin K. Mutation linked to variant of Carney complex. *Lancet Oncol* 2004; 5(9):521.
63. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol* 2005; 6(7):501-508.
64. Wren T. Penile and testicular disorders. *Nurs Clin North Am* 2004; 39(2):319-326.
65. Wu HY, Snyder HM, III. Pediatric urologic oncology: bladder, prostate, testis. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3):619-27, xi.
66. Yuen HK, Cheuk W, Luk FO, Wat CS, Auyeung KC, Lam DS. Solitary superficial angiomyxoma in the eyelid. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6):1141-1142.

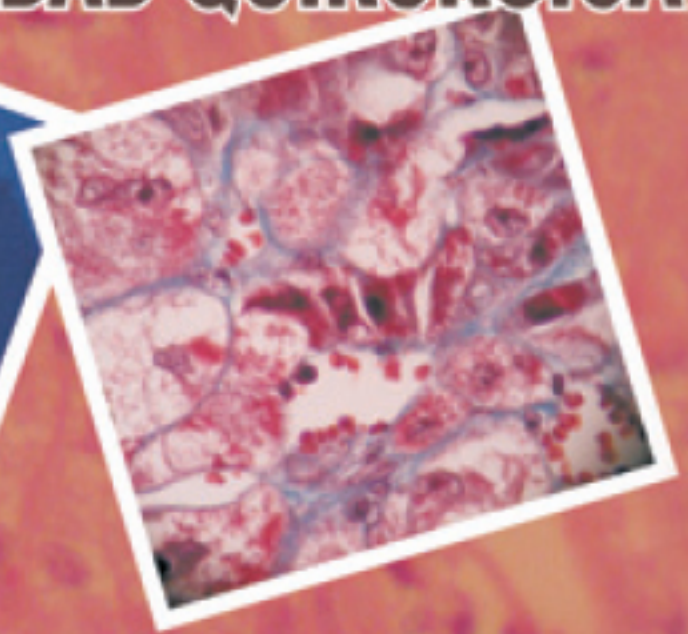
BASES ANATOMOPATOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRURGICA

Eduardo Vázquez Valdés
Jaime Justo Janeiro

Eduardo Vázquez Valdés
Jaime M. Justo Janeiro



BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA



TOMO II

BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD QUIRÚRGICA

TOMO II

AUTORES

**Eduardo Vázquez Valdés y
Jaime M. Justo Janeiro**

CO AUTORES

**Dr. Jesús Lorenzo Aarún Ramé.
Dra. María del Carmen Barradas Guevara.
Dr. Giovanni Porrás Ramírez.
Dr. Eduardo Prado Orozco.
Dr. Roberto Ruiz Arenas.**

Copyright © 2011 por Eduardo Vázquez Valdés.

Número de Control de la Biblioteca del Congreso de los EE. UU.:	PENDING	
ISBN:	Tapa Dura	978-1-4633-0120-0
	Tapa Blanda	978-1-4633-0122-4
	Libro Electrónico	978-1-4633-0121-7

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida o transmitida de cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación, o por cualquier sistema de almacenamiento y recuperación, sin permiso escrito del propietario del copyright.

La información, ideas y sugerencias en este libro no pretenden reemplazar ningún consejo médico profesional. Antes de seguir las sugerencias contenidas en este libro, usted debe consultar a su médico personal. Ni el autor ni el editor de la obra se hacen responsables por cualquier pérdida o daño que supuestamente se deriven como consecuencia del uso o aplicación de cualquier información o sugerencia contenidas en este libro.

Este Libro fue impreso en los Estados Unidos de América.

Para pedidos de copias adicionales de este libro, por favor contacte con:

Palibrio

1663 Liberty Drive, Suite 200

Bloomington, IN 47403

Llamadas desde los EE.UU. 877.407.5847

Llamadas internacionales +1.812.671.9757

Fax: +1.812.355.1576

ventas@palibrio.com

344666

CONTENIDO

TOMO II

CAPÍTULO 13

Nariz, Boca, Faringe Y Cuello.	23
Consideraciones generales.	23
Embriología.....	23
Malformaciones congénitas.	29
Región nasosinusoidal.	39
La cavidad oral.	49
Laringe.	66
Nervios laríngeos.	68
Alteraciones funcionales.	70
El síndrome de Horner.....	73
Los dientes.	73
Alteraciones dentales.	74
Lesiones tumorales de boca, faringe, laringe y cuello.	76
Las mandíbulas.	77
Consideraciones generales.	77
Lesiones odontogénicas.	78
Lesiones quísticas de las mandíbulas.....	78
Lesiones neoplásicas de las mandíbulas.	81
Neoplasias benignas de origen odontógeno.	82
Tumores odontogénicos malignos.....	86
¿Cáncer de la pulpa dental?	87
Tumoraciones malignas no odontógenas.	87
Lesiones “especiales de la mandíbula”.	89
Lesiones tumorales de la faringe y esófago cervical.	90
Lesiones de las glándulas salivales.	92
Benignos.	92
Malignos.	93
Linfadenopatía cervical “maligna”.	95

CAPÍTULO 14

La Mama.	110
Formación y desarrollo.	110
Anatomía quirúrgica.	111

Anomalías congénitas y de desarrollo.	113
Manejo de la masa palpable del seno.	114
Examen manual completo.	114
Recursos de imagen.	115
Estudios tisulares.	115
Secreción a través del pezón.	116
Inflamaciones.	117
Cambios benignos misceláneos.	121
Cambios relacionados con el embarazo.	122
Quistes.	122
Otras lesiones proliferantes benignas.	124
Lesiones epiteliales benignas.	125
Neoplasias mioepiteliales.	126
Neoplasias fibroepiteliales benignas.	127
Tumores mesenquimatosos benignos.	127
Proliferaciones linfo-histiocíticas (enfermedad de Rosai-Dorfman).	128
Mastopatía diabética fibrosa.	128
Tumores filoides.	129
Lesiones malignas.	130
Consideraciones generales.	130
Lesiones de alto riesgo.	131
Criterios generales diagnósticos de malignidad.	132
Diseminación del cáncer de la mama.	133
Ganglio centinela.	134
Receptores de estrógenos y progesterona.	135
Variedades histológicas.	136
Tumores poco frecuentes del tejido mamario.	139
Tumores malignos no epiteliales.	142
Algunas consideraciones terapéuticas actuales.	143
Tratamientos específicos.	144
Sobrevivientes de cáncer de mama.	144
La mama masculina.	145
Otras masas en las mamas masculinas.	147
Neoplasias malignas en la mama masculina.	147

CAPÍTULO 15

El Tórax.	155
Consideraciones embriológicas y anatómicas del tórax.	155
Embriología.	155
Generalidades anatómicas.	157
Patología de la pared torácica.	164
Defectos congénitos de la pared.	165
El diafragma.	167
Anormalidades de los tejidos de la pared torácica.	169

Lesiones malignas de la pared torácica.....	171
Enfermedades de la pleura.....	173
Infecciones de la pleura.....	173
Inflamaciones no específicas y fibrosis de la pleura.....	177
Derrames pleurales “misceláneos” no vasculares.....	183
Fibrotórax y pulmón atrapado.....	188
Lesiones y neoplasias benignas o limítrofes de la pleura.....	189
Lesiones malignas.....	190
Neumotórax.....	192
Enfermedades pleurales misceláneas y raras.....	194
Patología traqueo-bronquial y pulmonar no neoplásica.....	195
Malformaciones congénitas.....	196
Traquea, bronquios y esófago.....	196
Traquea y bronquios.....	196
Esófago.....	199
Pulmones.....	200
El enfisema lobar congénito.....	200
Enfermedades generales del árbol traqueo-bronquial y pulmones.....	206
Árbol traqueo-bronquial.....	206
Obstrucción.....	206
Los pulmones.....	218
Enfermedades ocupacionales y ambientales del pulmón.....	229
Embolismo pulmonar.....	231
Infecciones pulmonares.....	235
Neumonías.....	236
Neumonías en pacientes inmunocomprometidos.....	238
Infecciones pulmonares por micobacterias.....	245
Tuberculosis.....	245
Lesiones pulmonares por micobacterias no tuberculosas.....	246
Neumonitis y neumonía por aspiración.....	247
Neumonías no infecciosas.....	249
Patología neoplásica traqueo-bronquial y pulmonar.....	253
Masas del mediastino.....	261
Masas de origen tímico.....	262
Timomas.....	262
Carcinomas del timo.....	264
Masas de células germinales.....	265
Bocio mediastinal.....	266
Adenoma paratiroideo mediastinal.....	267
Linfoma mediastinal primario.....	267
Emergencias torácicas por cáncer.....	271
Mediastinitis fibrosante.....	272
Enfermedades del esófago torácico.....	273
Consideraciones anatómicas.....	273
Síntomas de la enfermedad esofágica.....	274

Recursos disponibles para el estudio de la enfermedad esofágica.....	275
Malformaciones congénitas.	276
Constricciones, anillos y estenosis.....	277
Cuerpos extraños en el esófago.	277
Lesiones esofágicas.....	279
Divertículos esofágicos.	281
Enfermedad por reflujo gastro-esofágico.....	282
Otras causas de esofagitis.	284
Alteraciones motoras y sensoriales.....	285
Tumores del esófago.	286

CAPÍTULO 16

El Abdomen (1).....	311
Pared abdominal y cavidad peritoneal.	312
Principios embriológicos y anatómicos.	312
Sistema celular neuroendócrino.....	321
Irrigación arterial del intestino.....	324
Drenaje venoso del tubo digestivo.	324
Defectos congénitos.	325
Alteraciones del conducto onfalo-mesentérico y de la pared.	325
Malformaciones del estómago y duodeno.	330
Defectos congénitos del intestino medio.	332
Defectos congénitos del intestino posterior.	334
Defectos congénitos del hígado, vías biliares y páncreas.	338
Defectos congénitos del bazo.....	345
Enfermedades del ombligo y la pared abdominal.....	346
Ombligo.	346
Pared abdominal.....	350
Hernias de la pared abdominal anterolateral.....	352
Existen diferentes formas de clasificar a las hernias.	354
Lesiones de la pared abdominal.....	359
El peritoneo.....	359
Neoplasias peritoneales.....	370
Estómago y duodeno.....	372
Recursos para su estudio clínico.	372
Patología gástrica.	373
Enfermedad ácido-péptica y cáncer gástrico.	373
Otras lesiones tumorales gástricas.	383
Otras lesiones infecciosas del estómago.	383
Otras alteraciones gástricas.....	384
Patología duodenal.....	386
Patología quirúrgica yeyuno-ileal.	390
Enfermedades de origen genético (desarrollo).	390
Enfermedades inflamatorias e infecciosas.	392

Obstrucción del yeyuno-íleon	399
Tumores del yeyuno-íleon	405
Patología quirúrgica del colon, recto y ano.....	408
Enfermedades inflamatorias del colon.....	409
Enfermedades infecciosas del colon.....	414
Enfermedades del apéndice vermiforme.	418
Lesiones neoplásicas del colon y recto.	420
Síndromes poliposos hamartoides.	421
CC-R sindrómico.	424
Enfermedades del canal anorectal.....	424
Patología benigna.....	424
Lesiones tumorales.....	428

CAPÍTULO 17

El Abdomen (2).....	448
El hígado.	448
Generalidades.....	448
Hígado y hemostasia.	449
Hipertensión portal	450
Esquistosomiasis.	454
Síndrome de Budd-Chiari.	455
Hipertensión porto-pulmonar.....	456
Encefalopatía hepática	457
Insuficiencia hepática aguda.....	459
Edema cerebral.....	461
Síndrome hepato-renal	462
Insuficiencia hepática crónica.....	463
Síndrome hepato-renal	465
Síndrome hepato-pulmonar.	466
Carcinoma hepatocelular.....	467
Enfermedad alcohólica del hígado.....	468
Enfermedad grasa no alcohólica del hígado.	469
Las hepatitis.	473
Hepatitis autoinmune	480
Colangitis esclerosante.....	481
Hígado y enfermedades metabólicas.	482
Enfermedad de Wilson.....	483
Polineuropatía amiloide familiar.....	484
Hemocromatosis.	485
Ictericia.	486
Respuesta del hígado a la inflamación.....	489
Sepsis y colestasis.	489
Otras causas de colestasis.	491
Infecciones no virales del hígado.....	495

Infecciones bacterianas del hígado.	495
Infecciones hepáticas por rickettsia.	498
Infecciones hepáticas por espiroquetas.	499
Colangitis bacteriana aguda.	500
Abscesos hepáticos piógenos.	501
Infecciones hepáticas por micobacterias.	502
Infecciones hepáticas por parásitos.	503
Infecciones hepáticas por helmintos.	505
Infecciones hepáticas por hongos.	508
Neoplasias hepáticas.	509
Neoplasias hepáticas benignas.	509
Neoplasias hepáticas malignas primarias.	511
Las vías biliares.	513
Litiasis biliar y sus consecuencias.	513
Patología biliar no relacionada con cálculos.	519
Neoplasias del árbol biliar.	521
El bazo.	524
Complicaciones posesplenectomía.	524
Infartos esplénicos.	525
Lesiones intraparenquimatosas del bazo.	525
Quistes esplénicos.	525
Peliosis.	526
Abscesos esplénicos.	526

CAPÍTULO 18

El Retroperitoneo.	541
Pared abdominal posterior.	543
El páncreas.	545
Anatomía básica.	545
Lesiones pancreáticas no tumorales.	547
Fibrosis quística.	547
Pancreatitis aguda.	547
Pancreatitis crónica.	551
Lesiones tumorales del páncreas.	555
Lesiones quísticas del páncreas.	555
Neoplasias quísticas benignas.	556
Neoplasias quísticas malignas y premalignas.	557
Lesiones sólidas del páncreas.	560
Tumores sólidos benignos del páncreas.	560
Entre los inflamatorios, se encuentra la pancreatitis autoinmune.	560
Lesiones y tumores sólidos benignos del páncreas.	561
Neoplasias pancreáticas intraepiteliales.	564
Tumores malignos del páncreas.	564
Los riñones y uréteres.	567

Los riñones.....	567
Desarrollo embrionario.....	568
Anatomía quirúrgica del riñón.....	570
Los uréteres.....	573
Malformaciones congénitas reno-ureterales.....	573
Enfermedades quísticas renales genéticas.....	577
Otras lesiones quísticas renales.....	579
Hidronefrosis.....	581
Litiasis renal.....	583
Infecciones renales.....	585
Trauma renal.....	590
Neoplasias renales.....	592
Neoplasias renales benignas.....	593
Neoplasias renales malignas.....	596
Insuficiencia renal.....	598
Disfunción renal aguda.....	599
Enfermedad glomerular.....	604
Enfermedad tubulo-intersticial.....	609
Disfunción renal crónica.....	611
Uremia.....	613
Hipertensión reno-vascular.....	614
Lesiones retroperitoneales varias.....	616

CAPÍTULO 19

La Pelvis.....	632
Consideraciones generales anatómicas y de su desarrollo.....	632
Particularidades anatómicas generales.....	632
Consideraciones embriológicas.....	633
Embriogénesis de la reproducción sexual.....	635
Consideraciones anatómicas particulares.....	641
La vejiga urinaria.....	641
La uretra.....	643
La próstata.....	644
Conducto deferente.....	646
Vesículas seminales.....	646
Los conductos eyaculadores.....	646
El útero.....	646
Las trompas uterinas.....	647
El ovario.....	647
La vagina.....	648
El clítoris.....	648
El testículo.....	648
El pene.....	649
Malformaciones congénitas.....	649

Alteraciones del desarrollo sexual.	650
Gonadectomía.	654
La uretra.	654
Anomalías mullerianas.	660
Anomalías neonatales misceláneas.	662
Enfermedades de la vejiga.	666
Divertículos vesicales.	667
Cálculos vesicales.	668
Cuerpos extraños en la vejiga.	669
Hernia vesical.	669
Infecciones e inflamaciones urinarias bajas.	669
Lesiones tumorales de la vejiga urinaria.	677
Lesiones vesicales tumorales benignas.	677
Las lesiones que semejan tumores, son de diversa naturaleza.	677
Lesiones tumorales benignas de la vejiga.	679
Lesiones tumorales malignas de la vejiga.	681
El uraco.	688
La próstata.	690
Prostatitis.	690
Cálculos en la próstata.	693
Hiperplasia prostática benigna.	694
Cáncer de próstata.	695
Las vesículas seminales.	700
Conductos eyaculadores.	701
La uretra.	702
Artritis reactiva.	703
Abscesos periuretrales.	704
Divertículos de la uretra.	705
Enfermedad constrictiva de la uretra.	705
Cálculos uretrales.	707
Prolapso uretral.	707
Neoplasias uretrales.	708
El pene.	709
El prepucio.	709
Dermatosis de la piel del pene.	711
Enfermedad de Peyronie.	712
El priapismo.	712
Neoplasias del pene.	714
El clítoris.	716
El escroto y su contenido.	717
Patología de la piel del escroto.	717
Enfermedades benignas de la piel del escroto.	717
Enfermedades malignas de la piel del escroto.	720
La túnica vaginal.	721
El plexo pampiniforme.	724

El conducto deferente.	725
El epidídimo.....	726
Los testículos.	728
Enfermedades inflamatorias del testículo.	728
Alteraciones del descenso testicular.....	729
Lesiones tumorales del testículo.	730
Tumores seminomatosos.	735
Tumores no seminomatosos.	735
Tumores no germinales.	737
Linfoma.....	738
Leucemia.....	738
Neoplasias raras testiculares primarias.	739
Metástasis.....	739
Microlitiasis testicular.	739
La vulva.....	739
Glándulas de Bartolino	742
Glándulas de Skene.....	742
Neoplasias sólidas de la vulva.	743
La vagina.....	743
El útero.	745
El cuello del útero.	745
Lesiones benignas del cuello uterino.	745
Lesiones malignas del cuello del útero.	747
El cuerpo del útero.....	748
Enfermedades del endometrio.	749
Enfermedades del músculo liso del útero	752
Los anexos del útero.	754
Las trompas uterinas.	755
Lesiones de los ovarios.	756
Tumores del ovario.....	758
Neoplasias benignas del ovario.....	760
Neoplasias malignas de los ovarios.....	763

Dr. Eduardo Vázquez Valdés.

Graduado como Médico, Cirujano y Partero en 1970, de la Escuela de Medicina de la actual Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Realizó estudios de especialidad en el Reino Unido y el Instituto Nacional de Enfermedades de la Nutrición “Salvador Zubirán”, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General, otorgado por la División de Estudios Superiores de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ha sido certificado por los Consejos Mexicano de Cirugía General y de Gastroenterología, fungido como presidente de las Sociedades de Cirugía General y Gastroenterología del Estado de Puebla, así como Fellow del Real Colegio de Cirujanos de Edimburgo (Reino Unido) y del Colegio Americano de Cirujanos, representante del Consejo Mexicano de Cirugía General en la entidad poblana, miembro del Colegio y la Sociedad de Cirugía General de Puebla, así como académico de la Academia Mexicana de Cirugía. Además de haber fungido como Profesor de pregrado de la BUAP y de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), ha sido profesor de la División de Post Grado del Área de la Salud (DEPAS) de la BUAP, en el servicio de cirugía general del Hospital Universitario de la propia BUAP, al que también sirvió como Jefe de la División de Investigación y Coordinador General (director) del mismo. También se ha desempeñado como cirujano general en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social “Manuel Ávila Camacho”, Instructor del Curso Avanzado de Apoyo Vital al Paciente Traumatizado (ATLS), Coordinador del Programa Poblano de Trasplantes, y Secretario de Salud del Estado de Puebla. Ha publicado varios artículos en diversas revistas medico quirúrgicas del país y el extranjero y participado como Editor del Manual de Terapéutica Quirúrgica y Procedimientos de Urgencia publicado por el Gobierno del Estado de Puebla (2002). Actualmente se desempeña como cirujano del Programa de Cirugía Extramuros de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

Dr. Jaime Manuel Justo Janeiro.

Graduado en 1980 como Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), realizó estudios de especialidad en Cirugía General en el Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” bajo el auspicio académico de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General. También cursó la Maestría de Ciencias Médicas e Investigación, graduándose con honores obteniendo el grado de Maestro, otorgado por la División de Estudios de Postgrado del área de la Salud de la Facultad de Medicina de la BUAP. Ha sido certificado y re certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General A.C., así como Presidente de las Sociedades de Cirugía y de Cirugía Endoscópica de Puebla y actualmente Presidente del Colegio de Cirugía General del Estado de Puebla, Fellow del Colegio Americano de Cirujanos y del Colegio Internacional de Cirujanos y miembro de los capítulos

México de ambos organismos. También se ha distinguido como integrante de las Asociaciones Mexicana de Cirugía General y Mexicana de Cirugía Endoscópica, habiendo participado como Consejero por el estado de Puebla del Consejo Mexicano de Cirugía General, A.C., y examinador del mismo organismo. Se ha desempeñado como Cirujano general en los Hospitales de Especialidades del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla (ISSSTEP), y del Hospital Universitario de Puebla (HUP). Ha sido Coordinador del Registro Estatal de Trasplantes y publicado varios artículos de su especialidad en diversas revistas médico-quirúrgicas en el país y el extranjero, así como algunos capítulos en libros, además de haber participado como coeditor del Manual de Terapéutica Quirúrgica y Procedimientos de Urgencias editado por el Gobierno del Estado de Puebla (2002) y del libro de Autoevaluación y Repaso, editado por el Consejo Mexicano de Cirugía General, A.C. (2009).

Actualmente, el Dr. Justo Janeiro, se desempeña en la Facultad de Medicina de la BUAP donde funge como profesor Titular de pregrado en Cirugía, de la que también forma parte del Padrón de investigadores (2008-2012); además es Maestro del Postgrado en Cirugía General de la DEPAS en el Hospital General “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” de los Servicios de Salud del Estado de Puebla, en donde también es el responsable del programa de trasplantes, campo en el que ha sido un pionero en su estado de residencia.

Dr. Jesús Lorenzo Aarún Ramé.

Graduado como Médico Cirujano y Partero de la Escuela de Medicina de la BUAP en 1971, realizó estudios de especialidad en el Hospital General de México, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Ha sido certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía General, Jefe de Enseñanza del Hospital de Ferrocarriles del Estado de Puebla, y se ha desempeñado como Cirujano General del propio Hospital de Ferrocarriles y del Instituto Mexicano del Seguro Social, al que también sirvió como Jefe de Departamento Clínico de Cirugía General, y Subdirector Médico, así como Cirujano y Jefe de quirófanos de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho del Estado de Puebla. Asimismo fue director del Hospital de Especialidades del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla y posteriormente Subdirector General Médico de la misma Institución, y Secretario de Salud de la entidad poblana. Ha pertenecido a los Colegios Internacional de Cirujanos, de Cirugía Endoscópica de Puebla y al de Cirugía General de Puebla, así como a la Asociación Mexicana de Cirugía General, y como académico a la Academia Nacional Mexicana de Bioética. Además de haber sido Presidente de las Sociedades de Cirugía y de Cirugía Endoscópica de Puebla, ha publicado artículos en revistas de diversas especialidades quirúrgicas y autor o coautor de varios capítulos en libros de texto de su especialidad y relacionados con la salud pública.

Actualmente se desempeña como asesor del Colegio de Cirugía General de Puebla A.C.

Dra. María del Carmen Barradas Guevara.

Graduada en 1980 como Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), realizó sus estudios de especialidad en Cirugía General, en el Hospital Universitario de la propia BUAP, en donde obtuvo el grado de especialista en la materia. Ha sido certificada y re-certificada por el Consejo Mexicano de Cirugía General, con el que también ha colaborado como examinadora y Consejera estatal, habiendo fungido como integrante de la mesa directiva en varias ocasiones. Se ha desempeñado como cirujana del grupo de trasplantes de los Servicios de Salud del Estado de Puebla, Jefa de Cirugía General del Hospital de la Cruz Roja, Delegación Puebla, y como Profesora de Ética en el Instituto Profesional de Terapias y Humanidades A.C. Ha pertenecido a la Sociedad de Cirugía de Puebla, a los Colegios Americano de Cirujanos (y a su Capítulo México), al de Cirugía General del Estado de Puebla, así como a la Asociación Mexicana de Cirugía General; también es miembro asociado del Capítulo Oriente de la Academia Mexicana de Cirugía. Ha publicado varios artículos en revistas nacionales e internacionales, así como algunos capítulos en libros relacionados con su especialidad. Actualmente participa en la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Cirugía General como Coordinadora del Comité de Mujeres Cirujanas, además de ser exPresidenta del Colegio de Cirugía General de Puebla, y Coordinadora del Programa de Cirugía Extramuros de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

M.C. Giovanni Ernesto Porras Ramírez.

Graduado como Médico Cirujano y Partero en 1963 de la Universidad Autónoma de Puebla, realizó estudios de postgrado en Cirugía General en el Hospital General de México, Hospital Juárez y Hospital Rubén Leñero de la ciudad de México, terminando su adiestramiento en el Hospital General de Puebla como Alumno Tutelar del Dr. Eduardo Vázquez Navarro. Posteriormente efectuó la residencia de Pediatría y Cirugía Pediátrica en el Hospital Infantil de México, donde fungió su último año como Jefe de Residentes Quirúrgicos, obteniendo posteriormente el grado de Especialista en Cirugía Pediátrica, otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Es miembro Decano de la Sociedad-Colegio Mexicano de Cirugía Pediátrica de la cual fue Presidente (1987-1989). Está certificado y re certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía Pediátrica, del cual también fue Presidente (1992-1994). Es miembro del Colegio de Cirugía de Puebla, habiendo sido Presidente del mismo (1982-1983). Es Jefe de Cirugía del Hospital la Paz de Puebla, Cirujano Consultante del Hospital Militar Regional (Puebla), y Cirujano Fundador del Grupo de Estudios de Defectos al Nacimiento (GEN). Asimismo se ha distinguido como Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina, Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Miembro Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía, donde forma parte del Comité de Trauma de misma y del Comité de Trauma Capítulo México del Colegio Americano de Cirujanos del que fue Presidente (1993-1995). Finalmente, es Miembro Honorario del Colegio

Nacional de Médicos Militares y de varias sociedades de Cirugía Pediátrica en el extranjero, sobresaliendo la Pacific Association of Pediatric Surgeons, de la cual fue su Presidente (1994-1995). Fungió como Jefe del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de las Américas Puebla (2008-2010). Ha escrito varios capítulos en libros de texto relacionados con su especialidad, y publicado artículos en revistas mexicanas e internacionales. También ha enriquecido con su autoría la información relacionada con la organización y operación de sistemas de protección civil, y ha producido algunos textos de cultura general. Sus actividades de apoyo decidido a la Secretaría de Salud de su Estado natal, desarrollando planes y esquemas para el manejo de contingencias y catástrofes ambientales, ha permitido que actualmente prevalezca en la entidad, una clara conciencia de las responsabilidades colectivas.

Dr. Eduardo Prado Orozco.

Graduado como Médico Cirujano de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara en 1990, realizó sus estudios de postgrado en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, obteniendo el grado de Especialista en Cirugía General otorgado por la División de Estudios Superiores de la UNAM. Efectuó entre 1995 y 1999, la subespecialización en Endoscopia Gastrointestinal en Hospital Gea González de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en el D. F. (México), y en la Universidad de Alabama (USA). En la capital poblana, ha sido, Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de la SSA, profesor titular de varios grupos piloto de las Facultades de Medicina de la BUAP y la UPAEP, en las cuales ha impartido las cátedras de gastroenterología, nosología y clínica quirúrgica, patología y terapéutica quirúrgica, y clínica integral. Se ha distinguido como maestro del curso de Especialización en Cirugía General de la DEPAS de la BUAP. Ha pertenecido a varias Sociedades médicas en el Estado de Puebla, entre las que se incluyen las Sociedades de Cirugía General y la de Gastroenterología, así como el Colegio de Cirujanos generales, el capítulo Oriente de la Academia Mexicana de Cirugía (miembro asociado), además de haber sido representante estatal del Consejo Mexicano de Cirugía General, y miembro activo de la Asociación Mexicana de Cirugía General y de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Ha publicado algunos artículos en revistas nacionales y del extranjero y participado con varios capítulos en libros médicos, ya sea como invitado o fungiendo como Editor Jefe. Ha dirigido y asesorando para la realización de sus tesis, a muchos estudiantes de pre y postgrado. Actualmente se desempeña como médico adscrito al Servicio de Cirugía General del Hospital “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” de la capital poblana y como Jefe de Endoscopia del mismo nosocomio.

Dr. Roberto Ruíz Arenas.

Graduado Como Médico Cirujano y Partero de la Escuela de Medicina de la BUAP en 1977. Realizó estudios de posgrado en Patología Clínica en los Laboratorios Clínicos de Puebla, en donde también fungió como Coordinador de Enseñanza. Ha sido Profesor de Patología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), Jefe de División de Laboratorios y Banco de Sangre del Hospital Universitario de la BUAP, y Coordinador del examen de certificación para médicos especialistas del Consejo Mexicano de Patología Clínica A.C. Además de haber sido certificado y re certificado por el propio Consejo Mexicano de Patología Clínica A. C., es miembro fundador del Colegio Poblano de Patología Clínica A. C., del que también fue presidente, al igual que lo fue de la Federación Mexicana de Patología Clínica A. C. También ha sido miembro de la American Society for Microbiology y Director adjunto de la World American Society for Microbiology and Laboratory Medicine. Es coautor de las memorias del XVII World Congress of Pathology and Clinical Pathology. Monduzzi Editore, Bologna, Italia. 1994, habiendo además publicado varios artículos de su especialidad en revistas nacionales y del extranjero. Es socio fundador y Director Médico en la ciudad de Puebla los Laboratorios Bioanálisis-Exakta.

PREFACIO

*“Los enamorados de la práctica sin Ciencia son iguales
Al navegante que embarca en un barco sin brújula o compás:
Nunca sabrá con certeza a donde está yendo”*

Leonardo Da Vinci (1452-1519)

En 1969, el Dr. Eduardo Vázquez Navarro (1917-1973) escribió . . . *“Con nuestro afán de justificar nuestra vida en la Medicina, se escriben las presentes líneas que al aparecer a la luz representan un ensayo, el cual ojalá tenga la significación del compás y la brújula para navegar en las procelosas aguas de esa magnífica disciplina Médica: La cirugía”*.

Cuarenta años después, el dicho y deseo del Dr. Vázquez Navarro siguen siendo vigentes. La práctica de la Cirugía General demanda su ejercicio con certeza, decisión y con el respaldo de la medicina basada en evidencias, que justifica por un lado su realización, y por otro el manejo adecuado seleccionado a partir de la información disponible sobre las alternativas de maniobra y pronóstico, no sólo hacia el paciente sino también para su entorno.

El ejercicio de cualquier actividad orientada al manejo de los pacientes, independientemente de que esto se haga en los consultorios de primer contacto, en las salas de urgencias de los Hospitales, o en las unidades de Manejos Intensivos, obliga a los profesionales de la salud a revisar permanentemente sus diagnósticos, mediante un ejercicio mental ordenado y lógico, apoyado en conocimientos de embriología y anatomía, además de la historia clínica que resalte adecuadamente los antecedentes familiares, así como los de residencia ocasional o prolongada del enfermo, de su posible exposición ambiental o laboral a tóxicos conocidos o dietas regionales, así como por los datos de la evolución precisa del cuadro clínico entre otros. No hay que olvidar que lo “raro” sí existe, y que si no es muy frecuente, probablemente lo sea más porque se ignora su existencia o porque simplemente no se busca, que porque realmente sean enfermedades excepcionales. La certeza diagnóstica, lógicamente se apoya en algunos de los recursos tecnológicos de laboratorio e imagen de los que se dispone hoy en día, cuyo uso tiene que ser seleccionado de acuerdo a la información que puedan proporcionar, tratando de evitar al máximo, el empleo de los mismos el dispendio. Por último, la omisión es injustificada al no recurrir rutinariamente a elementos como la tinción de Gram, el cultivo, el estudio citológico, el análisis anatómo-patológico de las piezas y desde luego, en su caso la autopsia, para confirmar sospechas diagnósticas, o bien desecharlas, debiéndose evitar al máximo los tratamientos empíricos.

Lo anterior demanda sin duda, la conformación de un equipo en el que como en un rompecabezas, la pieza más importante para armarlo será precisamente la última ya es evidente que en la práctica quirúrgica de calidad, ésta simplemente no puede omitirse. Lógicamente, ello obliga a la interrelación entre médicos generales, cirujanos, internistas, anatomopatólogos, especialistas en imagenología, patólogos clínicos, sanitaristas, y personal de atención primaria a la salud.

Se insiste en el que se recurra a practicar y a analizar los hallazgos de la autopsia, ya que sigue y seguirá siendo esencial, para conocer la prevalencia de ciertas patologías “silenciosas”, identificar otras asociadas que podrían haber pasado desapercibidas, y desde luego esclarecer en su caso la causa del fallecimiento. No existe otro recurso mejor, por avanzado que sea, para poder encontrar datos específicos con qué incrementar la calidad de la práctica de la Medicina, y obviamente de la Cirugía.

Esta obra, tan sólo pretende ofertar a los lectores *brújula y compás* que permitan hacer un ejercicio ordenado de diagnóstico, apoyado desde luego sobre las bases anatómo-patológicas de la enfermedad quirúrgica y evidentemente, de acuerdo a sus conclusiones, poder ofertar, no sólo una intervención, sino el manejo médico integral del paciente, de la familia y en su caso del entorno social en que éste se desenvuelve.

El texto, se ha denominado “Bases Anatómo-Patológicas de la Enfermedad Quirúrgica”, debido a que pretende ser una fuente seria de información sobre los porqués de las enfermedades que en su momento requerirán de la participación del cirujano, esbozando al equipo, el camino a seguir para confirmar el diagnóstico, le aclararán lo que debe esperar de la evolución y de ser necesario, le orientarán hacia búsqueda de casos similares entre su grupo social, cuya detección oportuna podría permitir atención temprana para aquellos que aún están asintomáticos, o recomendar de ser necesario, las medidas de salud pública indispensables. En resumen, se trata de una recopilación que ambiciona ser una fuente confiable de información, con la que los autores y coautores, pretenden presentar la información disponible, aportando su experiencia en un formato de fácil lectura que puede ser empleado, ya sea como un apoyo orientador hacia una búsqueda más profunda o en su caso, un recurso para resolver rápidamente alguna duda o incluso, preparar la discusión de casos clínico-quirúrgicos, redactar una nota de revisión explícita en el expediente del paciente, o prepararse para exámenes de certificación o selección.

RECONOCIMIENTOS

Esta obra, representa el esfuerzo acumulado de todos aquellos que nos han rodeado desde siempre y nos han legado el recuerdo de sus personalidades, afectos, valores y conocimientos. Nunca hubiésemos podido llegar a culminar la redacción de este documento, sin el apoyo de nuestras familias y claro, de todos aquellos que han contribuido directa o indirectamente a nuestro desarrollo profesional y formación médico-quirúrgica.

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Sra. Mercedes Torres Casillas por su gran apoyo en la elaboración del manuscrito.

Portada: Se muestra la imagen tomográfica de una masa suprarrenal derecha, a la derecha se muestra la pieza extirpada y abajo a la izquierda la misma pieza cortada, la microfotografía del recuadro muestra la pieza con la tinción de Masson y el fondo de la imagen de portada la tinción de hematoxilina eosina del mismo tumor. Diagnóstico: carcinoma de la corteza suprarrenal derecha. Fotografías microscópicas cortesía de la Dra. Sara Inés Toxqui Montiel. Diseño de portada Arq. María Justo Bustamante.

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Sra. Mercedes Torres Casillas por su gran apoyo en la elaboración del manuscrito.

CAPÍTULO 13

NARIZ, BOCA, FARINGE Y CUELLO.

*“Me he esforzado para no reírme de
De las acciones humanas, de no llorarlas, de no odiarlas, sino . . .
Simplemente entenderlas” Spinoza D. (1632-77)*

Consideraciones generales.

Las estructuras de las nariz, boca, faringe y cuello, se originan de un proceso que le da al embrión humano, al inicio de su desarrollo, una apariencia muy semejante a los peces, de hecho en alguna época se llegaron a comparar con las branquias, sin embargo, sólo se trata de una apariencia. El entender el desarrollo de esta parte tan vital del ser humano, facilita el conocimiento anatómico, pero sobre todo permite anticipar la sintomatología y las consecuencias de las enfermedades y los traumatismos en esta región que no sólo tiene un origen realmente fascinante, sino que además es sin duda la parte no sólo la más vista de nuestra anatomía, sino la que nos da personalidad, expresa nuestros sentir y permite la comunicación oral.

Embriología.

Muy al inicio de la embriogénesis, el producto de la concepción se empieza a doblar ventralmente a consecuencia del rápido crecimiento del ectodermo dorsal, lo que es aún más exagerado en lo que será la cabeza. A finales de la primera quincena del embarazo, el prosencéfalo se pliega sobre el abultamiento pericárdico. El *estomodeo* que es el pozo bucal primitivo, está cerrado en el fondo por la membrana bucofaringea (MBF), a la altura de lo que será el pilar anterior de la fosa amigdalina, sitio en donde empieza el intestino primitivo para terminar caudalmente en la membrana cloacal. A la tercera semana el “pozo bucal” pierde el fondo al abrirse la MBF. Cefalicamente se delimita una porción craneal que está cubierta con ectodermo, en la que se incluyen todos los dientes maxilares y mandibulares, las glándulas submandibulares y sublinguales y quizá los dos tercios anteriores de la lengua, pero no sus músculos. La bolsa de Rathke (1793-1860) se origina también de este ectodermo y forma el lóbulo anterior de la hipófisis. Caudal a la MBF, se encuentra la faringe cubierta por endodermo. A ambos lados de esta faringe primitiva en la superficie embrionaria, se forman por, ahí de la cuarta o quinta semana de desarrollo, unas condensaciones de mesodermo llamadas *arcos faríngeos*, que por fuera están separadas entre sí por unas *hendiduras* profundas que

llevan el mismo apellido. Dentro de la faringe, y correspondiendo a las hendiduras, los apartan las llamadas *bolsas faríngeas*. Los extremos ventrales de los arcos, crecen hacia la línea media a donde acaban por unirse cada uno con su contraparte con lo que se forma un soporte faríngeo a base de “herraduras” las que por fuera están cubiertas de ectodermo, su centro está formado por condensaciones de mesodermo y por dentro están revestidas de endodermo. A las profundidades de las hendiduras y las bolsas sólo las separa una capa externa de ectodermo de espesor normal, una muy adelgazada presencia del mesodermo y una porción endodérmica también de espesor normal. A la altura de la primera hendidura-bolsa que separan al primer arco del segundo, está el sitio en donde se encuentra más próxima a la comunicación con el exterior y donde casi desaparece el mesodermo al formarse la membrana del tímpano. Se ha señalado que el principal componente de los arcos es el mesodermo, sin embargo también se localizan en su espesor células de la cresta neural. Cada uno de estos arcos tiene una arteria que irrigará a todos los componentes que de ellos se deriven, a pesar de sus muchos cambios durante la embriogénesis. También les corresponde un par craneal y todas las estructuras que se originen de él, *siempre* estarán inervadas por el mismo, sin importar que no se queden dentro de la zona. Las hendiduras y las bolsas, se van obliterando paulatinamente por el mesénquima para dar origen a las estructuras de la cabeza y el cuello. En ocasiones la oclusión branquial por la proyección del segundo arco es incompleta lo que da origen a algunas anomalías congénitas las cuales al igual que el seno cervical normal, están revestidas de ectodermo.

Como introducción a esta transformación anatómica y funcional, es conveniente señalar que del primer arco se origina los maxilares superiores y el inferior, del segundo una porción del hioides, del tercero el resto del hioides, del cuarto y sexto los cartílagos de la laringe. Todos ellos tienen un centro cartilaginoso de origen mesodérmico.

Del *primer arco faríngeo*, se genera la dermis facial, el maxilar, la mandíbula, el zigoma, parte del temporal y del oído medio, el yunque y el martillo, ambos por cierto únicos remanentes del cartílago de Meckel (el joven) (1781-1833). A esto se suma el ligamento esfenomandibular y el anterior del martillo. Está inervado por el *trigémino*, por lo que los músculos que se derivan de este arco: masetero, temporal, pterigoideo, milohioideo, vientre anterior del digástrico y los tensores del tímpano y el paladar, reciben inervación específica a través de la división mandibular del quinto par; la piel lo está por sus otras dos divisiones, la oftálmica y la maxilar. De los componentes endodérmicos y ectodérmicos de este arco, se originan la mucosa y las glándulas de los dos tercios anteriores de la lengua, pero **¡no** los músculos!, sin embargo como es de suponerse, está inervada sensorialmente por el trigémino. El hecho de que la musculatura está inervada por el hipogloso, sugiere que ésta se origina en los mioblastos de las somitas occipitales.

Del *segundo* arco faríngeo se origina el estribo del oído medio, la apófisis estiloides del temporal, los cuernos menores y la mitad superior del cuerpo de hioides y el ligamento estilohioideo. Está inervado por el *facial* por lo que, los músculos del estribo, estilohioideo, vientre posterior del digástrico, todos los de la expresión facial, incluyendo al bucinador, auricular y al cutáneo del cuello

(platisma) que se originan de este arco, reciben inervación específica del séptimo par. La fosa amigdalina se deriva del endodermo de este arco y su mesodermo no sólo contribuye al tejido linfático de la amígdala, sino que interviene en la formación de todo el anillo de Waldeyer (1837-1921)

Del **tercer arco faríngeo** se originan los cuernos mayores y la mitad inferior del cuerpo del hioides. Está inervado por el *glossofaríngeo* por lo que el músculo estilofaríngeo, la mucosa y glándulas del tercio posterior de la lengua, la úvula y la superficie anterior de la epiglotis están inervados por el noveno par. Dado que la arteria que le irriga si persiste parcialmente como la carótida interna, el seno carotídeo también está inervado por una rama del este par craneal.

De la fusión del **cuarto** y **sexto**, se forman los tiroideo, cricoides, aritenoides, corniculados y los no tan constantes cuneiformes o de Wrisberg (1739-180). Sus nervios son el laríngeo superior (NLS) y el laríngeo inferior o recurrente (NLIr) respectivamente, ambos ramas del vago. La arteria del cuarto persiste y forma del lado derecho a la subclavia y del lado izquierdo al arco de la aorta. La del quinto se pierde, pero la del sexto persiste de lado izquierdo ventralmente como la arteria pulmonar y dorsalmente como el conducto arterioso; del lado derecho desaparecen la del quinto por completo y la parte dorsal de la del sexto por lo que el nervio recurrente de ese lado, no encuentra nada que le “enganche” y le obligue a quedarse dentro del tórax por lo que se sube en dirección craneal hasta que se “atora” en la proveniente del cuarto arco derecho, es decir la subclavia de ese lado. El recurrente izquierdo si se detiene en la arteria del sexto arco izquierdo que es el conducto arterioso, lo que explica porque el recurrente de ese lado tiene un trayecto intratorácico y está en relación estrecha con la aorta. Los músculos originados del mesodermo del cuatro arco son los constrictores de la faringe, el cricotiroideo y el elevador del paladar todos inervados por el décimo par a través de una de sus ramas, el NLS. Los músculos originados del sexto arco, son los intrínsecos de la laringe y se inervan por otro nervio proveniente de él, quizá el más temido por los cirujanos de cuello, el NLIr. (“el recurrente”)

El **quinto arco faríngeo** se puede ignorar ya que desaparece, literalmente sin pena ni gloria

El endodermo que recubre a las bolsas es responsable de la formación de muchas estructuras de la región. Para ello, penetra hacia el mesodermo de los arcos y dentro de él se desplaza cefálica o caudalmente, para unirse al proveniente de otras hendiduras.

La **primera bolsa** faríngea es, como ya se comentó, el único sitio en donde casi se tocan el ectodermo y el endodermo a través de la membrana del tímpano, separándolos únicamente una delgadísima capa de mesodermo, en los siguientes estarán totalmente separados. El endodermo de esta bolsa, se prolonga hacia fuera a través del tubo auditivo para formar a casi todo el oído medio y el antro mastoideo; su porción inicial permanece estrecha y dará origen a la trompa de Eustaquio (1524-1574). La primera *hendidura* se profundiza y forma el meato auditivo externo.

La **segunda bolsa** faríngea, forma un divertículo dorsal para completar al oído medio, llevándose consigo a su nervio que es la rama facial del plexo timpánico y a

la rama timpánica del glosofaríngeo. Del divertículo ventral se originan las criptas amigdalinas y la fosa supraamigdalina (endodermo). Del mesodermo que la rodea se forma el tejido linfático de la amígdala palatina. Estos están inervados por el glosofaríngeo con algún traslape de parte del quinto par.

La *tercera bolsa* faríngea da origen dorsalmente a la glándula paratiroidea **inferior**. Ventralmente, de la misma bolsa, se forma un lóbulo primitivo del timo. Ambas estructuras se profundizan en el mesodermo, a través el cual se desplaza caudalmente y hacia adentro para unirse al contralateral e integrar así al timo que es una glándula bilobular. Realmente se trata de un largo recorrido y por eso, no es raro que durante el trayecto se queden algunos remanentes como nidos aislados, de lo que será el cuerpo principal de esta glándula. En su descenso, los lóbulos primigenios, *jalan hacia abajo* a la glándula paratiroides III (por su origen en la tercera bolsa), con ello no sólo hace que ésta se convierta en la paratiroides inferior, sino que explica por qué a veces en algunos pacientes, en vez de detenerse detrás de la glándula tiroides, siga su camino hasta localizarse dentro del tórax en donde están inmersas, como variante anatómica, en el tejido graso retroesternal, remanente del timo que en el adulto desaparece casi totalmente. Mientras esto sucede por dentro, por fuera, también dentro del mesodermo, se forma el *seno cervical* como un rudimento de ectodermo que se queda ahí después del desproporcionado crecimiento del segundo arco faríngeo. Se localiza sobre la tercera bolsa y en consecuencia, no es raro que algo del timo rudimentario, sea de origen ectodérmico. De este primordio del timo, se originan además de la médula, los corpúsculos de Hassall (1817-1894). Los linfocitos de la corteza, provienen del mesodermo que le rodea.

A partir del endodermo de la porción dorsal de la **cuarta bolsa branquial** se origina la paratiroides IV. La porción ventral está pegada a la glándula tiroides lo que impide que descienda de manera independiente y lo haga unida al tiroides y por lo tanto, quede por encima de la III, por lo que se le llama paratiroidea superior, la cual por cierto, es la más constante en su localización anatómica.

No existe evidencia de que algo de tejido tiroideo se forme a partir de esta bolsa.

La *quinta bolsa faríngea* involucrena, pero en ocasiones da origen al cuerpo último-branquial, del que posiblemente se deriven las células C o parafoliculares que en la glándula tiroides secretan calcitonina y de las cuales, se derivan los carcinomas medulares.

Del piso de la faringe, se origina la lengua, la glándula tiroides y la laringe.

La *lengua* se origina del piso faríngeo, a partir del primer, segundo y tercer arcos faríngeos que contribuyen además a la formación de los linfáticos. Ya señalamos el origen de los dos tercios anteriores en el primer arco, el tercio posterior proviene del tercer arco y se inerva por ello sensorialmente por el glosofaríngeo, a lo que se suma la cuerda del tímpano proveniente del nervio intermedio (¿XIII par craneal?) que es secreto-motor y sensorial. La musculatura proviene de tres o cuatro miotomas occipitales craneales al primer segmento cervical. Emigran ventralmente por fuera de las carótidas pero por dentro de la yugular interna, arrastrando consigo muchos axones motores del XII par (hipogloso). Los dos tercios anteriores están separados del posterior por la V lingual formada por las papilas calciformes.

Ya se discutió en el capítulo IX el desarrollo tiroideo. La tráquea se origina a partir del divertículo pulmonar que se divide caudalmente en los bronquios y de estos, distalmente, se derivan los pulmones.

El estomodeo está limitado por debajo por el primer arco faríngeo del que se produce la mandíbula, el piso de la boca, el labio inferior y dos prominencias maxilares. El límite craneal es la cápsula del prosencéfalo del que se desprende el proceso frontonasal, con las muescas nasales que se dividen en dos prominencias laterales y una central, la cual se caracteriza por sus dos proyecciones globulares. Los procesos nasales le rodean y dan origen a las narinas. La prominencia maxilar y las nasales laterales rodean al ojo y se encuentran a la altura del conducto nasolagrimal. La prominencia maxilar, se une por debajo de la nariz para formar al labio superior y desde luego al maxilar. Una vez que se ha formado, esta *máscara* se tiene que llenar por detrás. La lengua se encuentra en la base del cráneo, el septo nasal crece hacia abajo desde el prosencéfalo. Las prominencias maxilares, proyectan sobre la lengua a las proyecciones palatinas horizontales, las que se unen en el centro entre sí y con el septo nasal vertical, dividiendo a la nariz de la boca y a las fosas nasales entre sí. A continuación se inicia casi de inmediato, su osificación. La inervación se proporciona por las tres divisiones del quinto par craneal.

Las *vías aéreas superiores* forman una estructura por demás compleja que intervienen en la respiración, la expresión vocal y la deglución. No se trata de un tubo rígido, es un conducto dinámico con una organización funcional cuya reproducción artificial es prácticamente imposible. Durante la respiración en la fase de alerta, la tendencia al colapso que existe dentro de la vía aérea por la presión negativa de su interior, se equilibra con la tracción hacia fuera y “dilatadora” de los músculos faríngeos controlada por el sistema nervioso central. Durante el sueño en algunos enfermos se producen apneas e hipopneas (Gr. *Ponía*= respiración) sin que sea posible, hasta el momento, poder dar una explicación absoluta.

La *deglución* tiene una fase voluntaria y otra involuntaria. La primera, incluye la masticación, la mezcla del bolo con la saliva y la colocación de las cantidades adecuadas en el dorso de la lengua. La involuntaria implica la apertura de la puerta glosopalatina y la propulsión del bolo hacia la faringe y el esfínter esofágico superior de donde pasará al esófago. El paso del bolo hacia la orofaringe es un mecanismo controlado por centros frontales corticales y a partir de ahí la motilidad es un reflejo involuntario vía mecanismos que dependen de la estructuras de este segmento. Durante la deglución normal, la lengua se retrae empujando al bolo hacia atrás, el paladar blando se eleva cerrando el acceso a la nasofaringe. Las contracciones musculares inclinan a la epiglotis y desplazan al hioides hacia arriba y adelante. La glotis también se contrae hacia arriba y con ello al sellar la traquea previene la aspiración. A media que de manera coordinada y secuencial los constrictores superior, medio e inferior de la faringe se van contrayendo, el bolo se desplaza hacia abajo por los movimientos peristálticos, relajándose el *esfínter esofágico superior* (EES) que está compuesto por el músculo cricofaríngeo, el constrictor inferior de la faringe (CIF), y el tirofaríngeo; por consecuencia es más una estructura de la faringe inferior que del esófago y aunque los tres trabajan para mantener el tono, es el *cricofaríngeo* es el que se relaja y contrae en todos los movimientos de este

esfínter, que normalmente impide la entrada de aire proveniente de la orofaringe al esófago y previene que el reflujo gástrico entre a la tráquea. El control neuronal de este complejo mecanismo se localiza en el bulbo raquídeo e incluye dos grupos de neuronas, uno localizado en la parte dorsal que se encarga de iniciar y regular el movimiento rítmico y secuencial de la deglución. El segundo, está en la porción ventral y externa de donde distribuye la orden eléctrica a todas las motoneuronas que están involucradas.

La parte laríngea de la faringe, está formada por la superposición de los tres músculos constrictores superior, medio e inferior (CSF, CMF, CIF) que llega hasta la altura de las cuerdas vocales coincidiendo con el borde superior de la lámina cricoides. Por debajo de ésta, (detrás de la lámina) se encuentra la llamada dehiscencia de Killian (1860-1921) y por último el músculo cricofaríngeo. De cada lado de la epiglotis se proyecta un repliegue de membrana mucosa hacia la pared lateral de la faringe, estructura que se conoce como el pliegue faringoepiglótico, constituyéndose en la frontera entre la oro y la porción laríngea de la faringe. Debajo de este repliegue (que algunos llaman glosopiglótico externo) se encuentra la fosa piriforme que está limitada por dentro por la membrana cuadrada de la laringe y por debajo por el repliegue ariepiglótico. La membrana tirohioidea forma la pared externa de la misma fosa, cubierta de mucosa en su porción superior y por debajo se continúa con la lámina del cartílago tiroides. Esta fosa piriforme, amplia por arriba y angosta por debajo, se encuentra a ambos lados de la apertura laríngea, los aritenoides y la lámina del cricoides se encuentran también envueltos por mucosa. La parte más inferior de la faringe (hipofaringe), a diferencia del resto de esta estructura, tiene una pared anterior que es plana y una pared posterior que oblitera a la fosa piriforme cuando se contrae el músculo cricofaríngeo y que es en realidad la ya mencionada dehiscencia de Killian.

Las *funciones de la laringe* son tan “simplemente” vitales, como es el que se mantenga abierta la puerta de las vías aéreas para permitir la respiración continua, sin embargo de vez en cuando se tiene que cerrar transitoriamente para lo que se disponen de dos mecanismos. En el umbral se encuentra un esfínter que se cierra durante la deglución, lo que impide el paso hacia la tráquea y que está reforzado por la acción de la epiglotis superior que al doblarse hacia atrás aumenta la oclusión. Las cuerdas **vocales no** se cierran durante la deglución, **sólo** lo hacen durante la fonación, antes de una tos explosiva o al pujar. Además de los movimientos vocales para abrirse y cerrarse, tienen otro que consiste en acortarse o estirarse por medio del cual cambia el tono de la voz, lo que sólo sucede cuando están cerradas es decir durante la fonación. De esto se desprende que los movimientos intrínsecos de la laringe sean de naturaleza esfínteriana durante la deglución y no intervienen al hablar, toser o pujar. La fonación depende de una columna de aire que sale a manera de pequeños chorros como lo hace el vapor de una sirena náutica. Durante el reposo, las cuerdas están abiertas, al hablar se adosan hasta por unos 3 mm por debajo de su borde libre y dado que se trata de una zona de mucho desgaste, su epitelio es escamoso estratificado. Por debajo de ellas, la laringe inferior está cubierta por el epitelio columnar típico de las vías respiratorias. La rama interna del NLS inerva a la laringe supraglótica (epiglotis, pliegues aritenopiglóticos, cuerdas falsas y

la superficie superior del ventrículo laríngeo). El NLIr, inerva a la glotis y las estructuras subglóticas (cuerdas vocales, superficie inferior del ventrículo laríngeo y a la tráquea). Los impulsos nerviosos se transmiten a través del nervio vago hacia el bulbo raquídeo.

Malformaciones congénitas.

Estas son variadas y con alguna frecuencia el cirujano se ve involucrado con ellas, ya sea porque sean susceptibles de corrección quirúrgica o bien porque como médico deba dar alguna opinión.

La *nariz* es una de los rasgos más relevantes de los individuos. Sus malformaciones, ya sean funcionales o anatómicas afectan la fisiología y la psicología de los niños que tienen alguna anomalía. Algunas de estas pueden ser totalmente asintomáticas y casi inocuas, otras llegan a poner peligro a la vida y requerir manejo urgente.

El crecimiento exagerado de la proyección nasal del maxilar, ocasiona estenosis de las ventanas de la nariz, lo que llega a ocasionar periodos cíclicos de cianosis, haciéndose obvios durante los primeros meses de la vida, lo que indica manejo quirúrgico en caso de persistir.

Los *quistes dermoides* son las lesiones nasales más comunes de la línea media. Suelen estar presentes al nacimiento o aparecer algunos meses después. Es posible que su formación obedezca a la proyección de un divertículo de la duramadre embrionaria, por ahí de la octava semana de gestación. Esta se proyecta a través de los huesos frontales y nasales para ingresar al espacio existente entre los huesos de la nariz y la cápsula nasal. El divertículo se ve rodeado al crecer las apófisis nasales del frontal y se forma el agujero ciego, separando a la dura de la piel. Normalmente el divertículo involuciona, pero si el cierre es incompleto, se forma una unión permanente entre la duramadre y la dermis. A medida que esta meninge se acorta, jala al *ectodermo* hacia arriba y queda aprisionado en el trayecto del divertículo en donde da origen a epitelio, que cuando prolifera produce el quiste dermoide con pelo y glándulas. Se palpan como nódulos no compresibles localizados en el dorso y se asocian a un pozo también en la línea media, aunque algunas veces son combinados, no es raro encontrar un pelo que sale por el agujero y llegan a secretar material sebáceo o si se inflama, francamente purulento. Hay que diferenciarles de los gliomas y encefalocelos. La TAC y la RMN son muy útiles para identificar si existe compromiso intracraneal, apreciándose el agujero ciego muy grande o una apófisis *crista gali* bifida. El manejo quirúrgico debe efectuarse antes de que se deforme la nariz y es indispensable remover todo el trayecto, ya que de no hacerlo puede recurrir o formarse un absceso, que se llega a complicar con osteomielitis o meningitis.

La *atresia de las coanas* es la alteración congénita más seria de la nariz, siendo más frecuente en mujeres que varones (2:1) y se ocasiona porque la membrana buco-nasal no desaparece. Se caracteriza por una cavidad nasal estrecha, obstrucción lateral por las placas pterigoideas, obstrucción central por engrosamiento del vómer y obstrucción membranosa. Clínicamente cursa con obstrucción aérea y cianosis cíclica (cuando se cierra la boca); afortunadamente, son más frecuentes las

unilaterales (se afecta más el lado izquierdo). Se debe sospechar cuando al recién nacido no se le puede pasar una sonda Nelaton del 5 o 6 hacia la nasofaringe, se puede confirmar cuando no se empaña un espejo al colocarlo bajo las narinas. La TAC es ideal para su documentación y evaluación. El 50% de los casos unilaterales y el 60% de los bilaterales están asociados a coloboma del iris o las coroides, defecto auricular septal, retraso mental, criptorquidia, microfalo, hidronefrosis y sordera. Se deben manejar quirúrgicamente, sobre todo las bilaterales, lo que se puede efectuar actualmente por medio de técnicas endoscópicas; con alguna frecuencia se requieren de dilataciones periódicas postquirúrgicas.

La *cráneosinostosis* está asociada a varios síndromes y a problemas nasales congénitos.

En la *boca*, las fallas de fusión se pueden dar en la línea media en donde son más comunes o ser paramedias, las que son muy raras. Estas pueden ser más o menos importantes, es decir con una franca falta de unión o sólo mostrar muescas de poca repercusión funcional.

Los casos de *mandíbula hendida* son poco frecuentes y pueden ser simples, manifestándose como una muesca en el labio inferior y el borde alveolar, o ser completas con el piso de la boca totalmente comunicado con las estructuras cervicales. La lengua siempre está afectada, ya sea simplemente con una punta bífida o con hipoplasia total, llegando en condiciones extremas a asociarse con separación de la epiglotis, de los músculos suprahioides, del hioides, los músculos infrahioides y hasta del esternón. Estos casos extremos, concurren con agenesia de los incisivos lo que hace pensar que se trata no sólo de un defecto de fusión sino de crecimiento y diferenciación. Se recomienda de inmediato la reparación de los tejidos blandos para permitir la alimentación y la dicción, dejando la reparación ósea hasta por ahí de los 10 años de edad.

La *micrognatia* (Gr. *gnatos* = mandíbula), generalmente se refiere a la mandíbula pequeña, la cual puede cursar sola o ser parte de un síndrome como el de Robin (1857-1950), el de Treacher Collins (1862-1932), el de Nager (1877-1959) y el de microsomía hemifacial. La mayoría de los niños con la mandíbula pequeña están asintomáticos y se pueden manejar conservadoramente, colocándoles en inclinación y vigilando las vías aéreas, sin embargo hasta en el 12% de los casos se requiere traqueostomía y osteogénesis por distracción u otros procedimientos como la adhesión labio-lengua. Algunos casos son muy complejos.

El *labio y paladar hendido* es una de las anormalidades congénitas más frecuentes. Además de las alteraciones estéticas, ocasiona dificultad en la comunicación y en la alimentación. Se considera que la etiología es multifactorial con la intervención de factores genéticos y quizá ambientales. En los últimos años ha existido algún avance en relación a entender ciertos mecanismos, sin embargo hasta la fecha no se han encontrado, por ejemplo, mutaciones específicas que determinen los defectos de hendidura, independientes de otras malformaciones. El principal objetivo al nacimiento de una criatura con alguna de estas malformaciones, es la *alimentación*. Los que tienen hendiduras del paladar blando, en general pueden mamar sin problemas, sin embargo aquellos con el paladar duro comprometido, no son capaces de producir la presión negativa que es indispensable para la succión

ya que existe una comunicación oronasal muy amplia. El problema es tan grande, que el niño pierde peso porque consume más energía queriendo comer que lo que logra ingerir. Si no es posible colocar un obturador palatino, se puede recurrir a la botella (mamila, biberón) de Haberman para alimentarles adecuadamente o enseñar a la mamá a darles con cuchara con lentitud y paciencia. Dado que hay aerofagia, es indispensable “sacarles el aire” frecuentemente a estos bebés.

La inserción anormal del músculo tensor del palatino puede ocasionar alteraciones en la función de la trompa de Eustaquio, problemas de oído medio y pérdida de la audición de conducción; algunos autores recomiendan la colocación de un tubo de miringotomía al momento de la reparación.

El apoyo psicológico a la familia es fundamental, ya que de inicio se encuentran estupefactos, tristes, enojados y con gran frustración. (sobre todo el padre), la madre lo considera un fracaso, no sabe como atender al bebé y a veces en su angustia no lo trata con cariño.

El objetivo es la reparación quirúrgica oportuna. Actualmente la reparación del *labio hendido unilateral* debe efectuarse a los tres meses de edad, aunque claro, algunas circunstancias asociadas como otras malformaciones, podría posponer la plastia.

En los casos de *labio hendido bilateral*, el obturador de los labios se inserta en los márgenes de las alas de la nariz y no existen fibras musculares en el prolabio; el vómer y el septo nasal crecen sin ninguna restricción por lo que se proyecta el premaxilar. Los objetivos del manejo deben ser: lograr la simetría, un philtrum de tamaño y forma adecuados, formación del tubérculo medio del labio y la construcción de la punta de la nariz y de la columnela con el posicionamiento de los cartílagos de las alas nasales.

Las *deformidades nasales* son muy comunes en los casos de labio hendido. Pueden ser uno o bilaterales. En los unilaterales el ala nasal se desplaza hacia atrás y la narina se encuentra aplanada y ensanchada, la punta nasal está dispareja y ancha, la espina nasal se desvía hacia el lado sano. En los casos bilaterales, se encuentran todos los defectos, con una columnela corta y un prognatismo relativo debido al maxilar hipoplásico.

El *paladar hendido* es la separación de su parte ósea y la blanda. El buen funcionamiento del paladar blando es indispensable para la dicción y la deglución. Depende de la coordinación de los músculos pares elevador del paladar, úvula, constrictor superior de la faringe, palatofaríngeo, palatogloso y tensor del paladar. Los más importantes son los tres primeros. La alteración del lenguaje tiene dos componentes.

El primero se debe a la comunicación oronasal, ocasionada por la disfunción velofaríngea, que es el resultado de la imposibilidad del *paladar blando* para oponerse al constrictor superior de la faringe y sellar con ello la comunicación nasofaríngea-orolaríngea, mientras se habla o deglute. Realmente la eficacia del velo depende de su longitud adecuada y de una función muscular suficiente.

El segundo es una respuesta compensatoria por parte del paciente, ante un paladar que no se repara oportunamente, o bien aquel que se reparó pero cursa con fístula oronasal o un paladar blando disfuncional. Esto ocasiona sustitución de

consonantes, fricativas faríngeas, paradas glóticas y consonantes disminuidas las cuales se hacen muy propias por los niños y son difíciles de corregir con terapia del lenguaje. Todos estos problemas, se pueden prevenir logrando la reparación total del paladar *¡antes del primer año de vida!*

En consecuencia, los objetivos del manejo del paladar son separar las cavidades oral y nasal para prevenir el reflujo nasal y mantener su higiene; normalizar la fisiología de la deglución con un paladar blando suficiente; promover la dicción normal, lograr la restauración mucoperióstica, reparar la hendidura del reborde alveolar para corregir con ello la comunicación nasooral anterior y dar facilidades, para el crecimiento de hueso través del espacio y prevenir con ello la pérdida de piezas dentales.

Entre los ***quistes no odontogénicos***, se incluyen los infantiles de la mitad del paladar, los del conducto nasopalatino y el nasolabial.

Los *infantiles de la mitad del paladar*, también se conocen como “perlas de Epstein” (1849-1918), son unos nódulos amarillo blanquizcos localizados a ambos lados del rafe del paladar duro del recién nacido, sobre todo a donde se une con el paladar blando, pero **no** en este último. Parecen ser inclusiones epiteliales que persisten en el sitio en donde se unen la placas palatinas. Son de unos 3 mm de diámetro y llegan a ser hasta seis. Todas desaparecen a los tres meses de edad. No hay que hacerles nada, desaparecen espontáneamente aunque algunos autores señalan que cuando son dos líneas pueden estar asociadas a una hendidura palatina submucosa.

Los *quistes del conducto nasopalatino*, son unilobulares, a menudo asintomáticos en la porción anterior del maxilar, localizados entre las raíces de los incisivos centrales, son remanentes embrionarios del epitelio del conducto nasopalatino dentro del canal del mismo nombre. Pueden presentarse como una imagen en corazón en una radiografía oclusal. Se resuelve con la extirpación.

Los *quistes nasolabiales* microscópicamente son semejantes a los del conducto nasopalatino pero se encuentran entre los tejidos blandos del labio superior en las cercanías del ala de la nariz. Lo más probable es que provengan del conducto lacrimonasal; se manejan con extirpación.

Las ***alteraciones de vestíbulo de la boca*** son el frenillo labial y sinequia oral, los agujeros labiales, astomia, microstomia y la macrostomia.

El *frenillo* puede afectar a ambos labios. El del labio superior se extiende típicamente sobre el reborde alveolar y forma un rafe que llega a la papila palatina que de persistir después de la erupción de los dientes puede separar a los incisivos centrales. Si el inferior se extiende hasta la papila interdental, la tracción continua llega a ocasionar enfermedad periodontal y la pérdida de hueso. Se manejan quirúrgicamente.

La *sinequia oral* puede darse entre el paladar duro y el piso de la boca, la lengua o la orofaringe. Se piensa que se deben a una persistencia de la MBF que como ya se señaló, separa al pozo oral de la faringe en el embrión.

Los *agujeros labiales* son raros, se suelen localizar en las comisuras, en la línea media del labio superior o en el labio inferior. Pueden presentarse de manera aislada o asociados a otros problemas de desarrollo embrionario. Son senos cubiertos por

epitelio escamoso estratificado que comunica con glándulas salivales menores a través de sus conductos excretores, si se comprimen se expulsa saliva espesa. Se extirpan para evitar infecciones o por razones cosméticas. En ocasiones se asocian a labio y paladar hendido.

La *astomia* se debe a la fusión total de los labios y la microstomia es una apertura rudimentaria entre ellos, con alguna frecuencia son componentes de síndromes como el de Hallermann (1901-¿?)—Streiff (1908-¿?) o el de Freemman (1900-1975)—Sheldon (1920-1964) también conocido como el de los “niños que chiflan”. Se manejan quirúrgicamente con algunos procedimientos para elongar al orbicular de los labios. En ocasiones basta con expansores.

La *macrostomia* es rara, también se le ha denominado “hendidura facial transversa”. Se asocia con frecuencia a problemas del desarrollo del primer y segundo arco faríngeo. Se maneja con cirugía reconstructiva, sin embargo es de temer la retracción postquirúrgica de la herida.

Entre las *anomalías de la lengua oral* se encuentran la anquiloglosia, las fisuras, la glositis central romboide, la tiroides lingual, la macroglosia, la microglosia y la aglosia.

La *anquiloglosia* se ocasiona por un frenillo lingual fibroso o la inserción alta del músculo geniogloso la cual puede ser parcial o completa; el diagnóstico se hace al detectar la incapacidad de tocar el paladar duro con la punta de la lengua o cuando no se puede proyectar más de 1 ó 2 mm sobre los incisivos inferiores. En algunas ocasiones existe literalmente una fusión de la lengua al piso de la boca, el diagnóstico se hace hasta que aparece la primera dentición. Se debe corregir quirúrgicamente si existen problemas de dicción, dificultad para alimentarse y problemas periodontales o psicológicos, sin embargo ¡no se debe intentar algo antes de los cuatro años de edad! porque puede llegar a corregirse espontáneamente. Existe una variante llamada anquiloglosia superior en la cual la lengua está unida al paladar duro. Es rara, pero cuando existe, suele asociarse a paladar hendido, anencefalia, fistula tráqueoesofágica y foramen oval.

La *fisuras linguales* son relativamente frecuentes (5% de la población), a veces son tan evidentes que a la lengua se le compara con el escroto. Cuando se asocian a edema orofacial y parálisis del nervio facial, se integra el llamado síndrome de Melkersson (1898-1932)-Rosenthal (¿-?) que es una enfermedad granulomatosa de origen desconocido; en estos enfermos deberá descartarse enfermedad de Crohn y leucemia de células peludas ya que se le ha asociado a ellas. Se recomienda el cepillado de la lengua para evitar el acúmulo de alimentos.

La *glositis medio romboide* se presenta como una zona sin papilas, muy bien delimitada, en el dorso de la lengua. Llega a ser de hasta 2 cm de ancho, pudiéndose localizar inmediatamente por delante del agujero ciego aunque puede ser más posterior. Algunos enfermos refieren dolor persistente, irritación y comezón, otros no se quejan. Aunque se ha considerado como un problema del desarrollo últimamente se piensa que puede estar asociada a alguna infección, sobre todo porque parece ser más frecuente entre diabéticos y porque en algunas biopsias se aísla *Candida*. Además de descartar diabetes o algún otro padecimiento que comprometa a la inmunidad, se debe tomar una biopsia para descartar carcinoma.

La *macroglosia* congénita puede ser por malformaciones vasculares, hemihiperplasia, cretinismo, síndrome de Down (1828-1896), síndrome de Beckwith (1933-)—Wiedemann (¿?), mucopolisacaridosis, neurofibromatosis y neoplasia endócrina múltiple 2B. Sus manifestaciones pueden ser moderadas como dificultad para hablar, comer y babeo, o graves, como estridor y obstrucción de las vías aéreas. Se manejan quirúrgicamente existiendo varias técnicas.

La *microglosia* no es muy frecuente y llega a formar parte de los llamados síndromes de hipogenesia oromandibular-extremidades que se asocian al consumo prenatal de drogas, alcohol e hipertermia gestacional. La preocupación en estos enfermos es asegurar la vía aérea y la alimentación; de acuerdo con los síntomas hay que manejarles de inicio con traqueostomía o gastrostomía, las que se pueden retirar a medida que se desarrolla el bebé. Evidentemente también se requiere de terapia del lenguaje.

En los casos de la *hendidura solitaria del paladar blando*, da la impresión de que el cierre simple es más que suficiente. En efecto, cerrarlo es fácil pero esto no logra un aumento de su longitud, es más en ocasiones hay retracción lo que le hace insuficiente; se debe preferir la plastia en Z. Tampoco es conveniente dejarlo demasiado largo, esto en casos con algún déficit neurológico puede haber obstrucción respiratoria.

Aún no es posible reparar *in útero* este tipo de defectos, quizá se logre en el futuro hacerlo y así tener recién nacidos con una corrección prácticamente sin cicatrices.

Los *quistes y los pseudoquistes*, son motivo de interconsulta no sólo para el cirujano sino también para el odontólogo. Muchos llegan a ser asintomáticos, pero algunos son relativamente grandes al nacer, a grado tal que puede comprometer la lactación. Desde luego todas las madres se alarman al descubrir en su bebé una lesión e insistirán en la remoción de la misma.

Los *quistes epidermoides y dermoides* son lesiones benignas que se localizan ocasionalmente en la boca. Ambos se consideran quistes *verdaderos*, los primeros compuestos por un epitelio estratificado queratinizado y los segundos por tejido conectivo fibroso con uno o más apéndices cutáneos. Se presentan como una masa asintomática y se resuelven con la resección. Aquellos que se localizan por debajo de la lengua, se pueden extender hacia el cuello y algunos autores recomiendan la remoción junto con la lesión del cuerpo del hioides, pero no es una conducta generalizada.

Los *quistes linfoepiteliales* se pueden desarrollar de los agregados linfáticos localizados normalmente en el piso de la boca o en la lengua ventral. Se pueden originar por obstrucción de criptas linfáticas, por el crecimiento de tejido salival o epitelio mucoso atrapado durante la embriogénesis en el tejido linfoide, por obstrucción de un conducto excretor de la glándula sublingual o de alguna de las llamadas menores o quizá por una respuesta linfoide secundaria a un problema inmune. Sea la causa que sea, se consideran como quistes verdaderos porque tienen epitelio escamoso estratificado queratinizado y están rodeados por tejido linfoide, aunque en ocasiones sólo se le encuentra adherido a una porción de su pared. Se aprecian como nodulaciones blancas o amarillas, asintomáticas y que al tacto son firmes o blandas. Se resuelven con la extirpación quirúrgica.

Los *mucoceles* son lesiones muy comunes de la mucosa oral que se originan porque se escurre algo de mucina salival hacia los tejidos que le rodean, con lo que se genera una respuesta tisular granulomatosa. Dado que la cápsula no tiene recubrimiento epitelial, se les considera como pseudoquistes. El 60% se localizan en el labio inferior como una inflamación mucosa, pequeña, fluctuante y asintomática, que se resuelve con la extirpación quirúrgica de la lesión y la glándula de la que se derivó.

Las *ránulas* (ranas pequeñas), son una variante más grande de los mucoceles, ocasionadas por la saliva proveniente de la glándula sublingual. Son *pseudoquistes* localizados en el piso de la boca, aunque ocasionalmente la fuga está en el conducto submandibular o proviene de una glándula salivar menor de la zona. A veces no son tan “ranitas” ya que llegan a comprimir a la tráquea.

Histológicamente se ven como un crecimiento azulado y fluctuante a un lado de la línea media del piso de la boca, llegando a ser de un tamaño considerable. En ocasiones, disecan a las fibras del milohioideo y se echan un “clavado” hacia el cuello. A veces incluso no se les ve por la boca, sólo por el cuello, por lo que diagnóstico no se hace con precisión, pero una TAC permite identificar el problema y poder planear bien el manejo quirúrgico. Este puede ser la marsupialización o la remoción de la glándula lo que disminuye mucho el riesgo de recurrencias. La ránula profunda o que se “hunde” en el cuello en ocasiones, tiene que removerse a través de una incisión submentoniana; actualmente se ha recomendado la extirpación de la glándula sublingual y del pseudoquiste por la boca con esclerosis con OK432, para evitar el abordaje quirúrgico cervical.

Una patología que llega a semejar una ránula, es la resultante de la *atresia* del orificio que drena al conducto submandibular; el acumuló de saliva dentro de la glándula produce una masa quística en el piso de la boca, pero este sí es un verdadero quiste ya que tiene recubrimiento total del epitelio ductal.

Los *nódulos de Bohn*, son quistes de inclusión en la superficie vestibular o el borde alveolar en los neonatos y niños; se considera que se originan de remanentes de glándulas salivales mucosas. Histológicamente se clasifican como quistes epiteliales verdaderos con células acinares y conductos. Desaparecen espontáneamente, pero se deben diferenciar de dientes natales o neonatales los que suelen estar asociados problemas genéticos.

Los *dientes natales* son gérmenes dentales primarios desplazados que erupcionan prematuramente por lo que se les encuentra al nacimiento o aparecen durante el primer mes de vida. Los más frecuentes son los incisivos medios inferiores. Se descubre con mucha frecuencia un patrón autosómico dominante, asociándose con más de 10 síndromes, incluyendo la displasia condroectodérmica. Existen varias opciones de manejo, como la simple observación, el limado y la extracción. El limado evidentemente ayuda a la madre para la lactación. Se deben quitar cuando son muy movibles ya que se pueden desprender y ocasionar asfixia neonatal.

El tumor *gingival de células granulares (épolis* [Gr. *epoulis* = barro de la encía]), es un flemón que se presenta exclusivamente en recién nacidos sobre todo en nenas (8:1) como una masa pedunculada en el premaxilar o la mucosa alveolar de

la mandíbula, ya sea con uno o múltiples nódulos. Varía de tamaño, pudiendo ser de unos cuantos milímetros hasta 8 cm por lo que llega a comprometer la ventilación. Histológicamente están compuestos de racimos de células poligonales con núcleos pequeños y citoplasma granular. Tienen tendencia a sangrar por la abundancia de vasos pequeños entre las células. El manejo irá de acuerdo al tamaño de la lesión, si son pequeños pueden observarse hasta que desaparezcan espontáneamente, pero si son grandes e impiden la lactación o están en peligro de obstruir las vías áreas, se deben remover quirúrgicamente. Si el US prenatal identifica una lesión grande, debe ser manejada al momento del nacimiento de la cabeza, lo que permite la persistencia del flujo útero-placentario lo que da tiempo al manejo adecuado.

El *coristoma* (Gr. *choristos* = separado), o heterotopía, es el desplazamiento de tejidos u órganos normales a una localización distinta dentro del cuerpo; en la cavidad oral, aunque rara vez, se ha detectado tejido gástrico, intestinal, colónico, respiratorio, neural, cartilaginoso y óseo. Estos tejido suelen presentarse como una masa, sólida o quística, a veces asintomático y otras con problemas para alimentarse o respirar. Deben ser resecaadas.

Las anomalías de las *hendiduras y las bolsas faríngeas*, son las responsables de hasta el 30% de las masas congénitas del cuello, las cuales pueden ser quistes, senos y fistulas. Pueden estar recubiertas de epitelio respiratorio o escamoso. Los quistes tienen más epitelio escamoso, los senos y las fistulas epitelio columnar ciliado. También se identifica tejido linfoide, glándulas sebáceas, tejido salival y cristales de colesterol. En los adultos, llega a aparecer carcinoma de células escamosas en una de estas lesiones.

Los quistes lógicamente son un remanente de un seno cervical cuyo orificio de drenaje está bloqueado. Los senos tienen un orificio cutáneo abierto y un extremo profundo cerrado. Las fistulas representan una comunicación anormal entre la faringe y la piel.

Ante la presencia de una de estas lesiones, se deber explorar adecuadamente a los enfermos y realizar endoscopia en búsqueda de un orificio faríngeo. Particular atención se debe tener al explorar la fosa amigdalina y el seno piriforme. En los adultos la aspiración con aguja fina es indispensable para descartar una lesión maligna. Aunque se puede recurrir al US y al RMN, la TAC es el estudio de elección por medio de la cual se puede demostrar el 64% de las fistulas. El esofagograma con bario es muy útil hasta en el 80% de los casos para demostrar una fistula del tercero o cuarto arco. La inyección cuidadosa a través del orificio cutáneo de medio de contraste hidrosoluble también es útil. El manejo de elección es la resección total, las lesiones no atendidas tienen una alta frecuencia de infecciones y la resecciones incompletas van seguidas de recurrencias.

Sólo el 1% son lesiones de la *primera hendidura faríngea*, por lo que pueden afectar el conducto auditivo externo y rara vez al oído medio, se encuentra cerca de la parótida y pueden ir arriba, debajo o entre las ramas del facial. Hay que recordar que se llegan a extender desde el conducto auditivo externo o la propia membrana del tímpano, hasta el ángulo de la mandíbula. Por ello cursan con datos clínicos cervicales (drenaje por un agujero en el ángulo mandibular), parotídeos (crecimiento glandular rápido por inflamación) o auriculares (otorrea). La resección

de estas anomalías requiere por lo menos de la disección del facial y la remoción del lóbulo superficial de la parótida, además de la piel y el cartílago de conducto auditivo externo. Si la apertura está por dentro del tímpano, lo más probable es que el trayecto sea profundo al facial, pero a veces está entre sus ramas; no obstante siempre debe researse durante la primer intervención, ya que hay recurrencia porque no hacerlo, cada nueva intervención incrementa el riesgo de lesión de este importante nervio.

Las anomalías de la *segunda hendidura faríngea* representan el 95% de las lesiones de las hendiduras. Entran en la fosa supraamigdalina y pasan cerca de los nervios glossofaríngeo e hipogloso.

Algunas están por delante del músculo esternocleidomastoideo (ECM) y no están en contacto con la vaina carotídea; otras son profundas al músculo y por ende están por delante o detrás de la vaina vascular; una variedad más pasa entre las carótidas interna y externa, otra más está profunda a los vasos carotídeos, cerca de la faringe y pegada a la fosa amigdalina. Se presentan como un quiste o una fístula en la porción inferior y anterolateral del cuello. Los quistes son los que más se diagnostican en personas entre los 20 y los 40 años de edad y suelen crecer cuando existe alguna infección respiratoria. Pueden agrandarse tanto que llegan a comprometer la vía aérea, ocasionar disfagia o producir tortícolis. Las fístulas se diagnostican más en menores y se localizan en el tercio inferior del borde anterior del músculo ECM. La resección quirúrgica total del trayecto es la única posibilidad de curación; debe tenerse mucho cuidado para no lesionar a los nervios accesorio, hipogloso y vago.

Las anomalías de la *tercera y cuarta hendiduras* son raras, y entran al seno piriforme de la faringe. Contienen tejido del timo. Las de la tercera, se presentan como lesiones quísticas en la porción inferior del borde anterior del ECM a la altura del polo superior de la tiroides. Pasan profundos a la arteria carótida interna y al glossofaríngeo, entrando a la membrana tiroidea a la altura de la rama interna del NLS para abrirse directamente en el seno. Los quistes cuando se infectan, pueden ocasionar parálisis del hipogloso.

El trayecto de los de la *cuarta hendidura* varía de acuerdo con el lado en donde se localiza. De lado derecho, la lesión da la vuelta alrededor de la arteria subclavia, pasa profunda a la carótida interna, asciende al nivel del hipogloso, para descender a lo largo del borde anterior del ECM y entrar a la faringe en el vértice piriforme o el esófago cervical. De lado izquierdo, desciende al mediastino, se regresa alrededor de la aorta torácica, por dentro del ligamento arterioso, para ascender por el mismo trayecto que el de lado derecho. Se pueden manifestar a cualquier edad y si crecen rápidamente pueden comprimir la tráquea del recién nacido. Algunas veces se les confunde como nódulos fríos de la tiroides. También pueden asociarse a infecciones respiratorias repetidas, dolor del cuello o de la tiroides e incluso ocasionar abscesos en esta glándula.

El tratamiento es quirúrgico y es semejante a las del segundo arco. Se debe efectuar endoscopia para identificar la apertura en el seno piriforme, a veces se puede introducir durante el procedimiento una cánula delgada para facilitar la disección. Las del cuarto arco, requieren de lobectomía tiroidea para resear todo

el trayecto y a veces incluso resección parcial del cartílago tiroideo para permitir una adecuada exposición del seno.

Las *hendiduras de la línea media* son raras. Se aprecian al nacimiento como una ulceración en la piel con una rebaba de piel que le cuelga o un apéndice cartilaginosa en la porción inferior del cuello. Se llega a encontrar un trayecto que conecta este orificio con la mandíbula o el esternón o terminar en un fondo de saco. No se sabe qué le ocasiona pero se piensa que puede ser una falla de fusión en la línea media de los arcos faríngeos por ahí de la tercera o cuarta semana. Se debe resecar, ya que de no hacerlo pueden aparecer contracturas del cuello o malformaciones del esternón o la mandíbula.

Al igual que en otros sitios, se pueden localizar *quistes dermoides y teratomas* a lo largo de las líneas embrionarias de fusión (medias y paramedias). Ambas deben ser manejadas quirúrgicamente; los teratomas en particular se pueden localizar en la nasofaringe y el cuello. Se pueden identificar por US prenatal ya que crecen rápidamente, incluso puede existir polihidramnios por obstrucción esofágica. En estos casos, hay que hacer cesárea y proporcionar el tratamiento al momento del nacimiento. Si no se operan, el 80% pueden morir por el efecto de masa.

Las anomalías congénitas de *laringe* son raras, pero se pueden presentar con problemas que ponen en peligro de muerte a los recién nacidos por problemas respiratorios, aunque en ocasiones al asociarse a dificultades para la deglución impiden el desarrollo de los bebés. El dato característico es el estridor y el sitio de lesión se puede sospechar por las características del mismo. El de la obstrucción supraglótica o glótica es de tipo inspiratorio, el bifásico hace pensar en estrechez de la glotis y la tráquea extratorácica. El espiratorio sugiere turbulencia en el flujo aéreo de la tráquea distal o los bronquios.

La *laringomalasia* es la causa más frecuente de estridor en los recién nacidos (60% a 75%), en ella el tejido supraglótico, literalmente se colapsa hacia la glotis durante la inspiración, produciendo estridor inspiratorio durante las primeras dos semanas de vida extrauterina, aliviándose en general de manera espontánea entre los 12 y los 24 meses de edad. El diagnóstico se efectúa con endoscopia. En ocasiones se debe a reflujo gastroesofágico sin que esté de todo claro el mecanismo, pero el hecho es que se cura con la eliminación del mismo. Cuando se asocia a episodios de apnea, hipertensión pulmonar o falta de desarrollo, se hace necesaria la intervención quirúrgica que puede ser plastia supraglótica, división de los pliegues ariepiglóticos o epiglotoplexia.

Las alteraciones en *la motilidad* son un poco menos frecuentes (10% a 20%) que la laringomalasia. La inmovilidad unilateral de un pliegue típicamente se presenta con un grito respiratorio débil, dificultad para la alimentación y aspiración. La bilateral es menos común, cursando con estridor bifásico y llanto retenido. Algunos bebés requieren intubación al momento de nacer y otros casi no tienen signos clínicos. Aunque la mayoría son idiopáticos, algunos casos se asocian a parto traumático o a anomalías cardiovasculares o nerviosas periféricas. La endoscopia, tanto flexible como rígida, es fundamental para la evaluación de la motilidad vocal; la palpación de los aritenoides, permite evaluar a las articulaciones cricoaritenoides y el esofagograma con contraste valora la deglución. La TAC craneal está obligada

en casos bilaterales. Los casos idiopáticos tienden a resolverse al paso del tiempo que puede ir de meses hasta varios años; en casos de problemas de ventilación habría que considerar una traqueostomía temporal que permita la maduración de las cuerdas. Algunas veces hay que alimentar a los pacientes con sonda para evitar la aspiración. En los casos bilaterales serios, hay varios procedimientos como la lateralización de los pliegues vocales, la cordectomía parcial y otros más recientemente se han introducido el láser de CO2 para efectuar una cordectomía transversa parcial posterior.

Los *quistes laríngeos*, se presentan con obstrucción laríngea de diversa gravedad así como ronquera y disfagia. Se clasifican en base a sus características histopatológicas, en congénitos, de retención o inclusión. Otra clasificación los diferencia en saculares, ductales o provenientes del cartílago tiroideos. Se pueden manejar por marsupialización o extirpación total; las técnicas de endoscopia son las preferidas.

Los *laringoceles* se originan por una dilatación anormal del saco laríngeo y comunican libremente con la luz de la laringe. Cuando se llenan de aire se expanden con lo que pueden comprimir la luz laríngea obstruyéndola y ocasionan un grito débil. Puede llegar a ser de tal tamaño que suele llegar al cuello a través de la membrana tirohioidea. Se pueden presentar en músicos que emplean instrumentos de viento.

Otras malformaciones, como las atresias y estenosis, son menos frecuentes y obedecen en general a problemas de la formación de la luz durante la embriogénesis; de ser graves se pueden diagnosticar prenatalmente y los bebés necesitarán traqueostomía al momento del nacer, otros pueden observarse y tomar las decisiones de acuerdo a su evolución.

En este sitio, también se presentan *hemangiomas*, los cuales se comportan igual que los localizados en otros sitios, pero estos tienen el peligro adicional de la obstrucción aérea presentándose clínicamente como si se tratara de una estenosis subglótica, además de ronquera, hemoptisis, disfagia y dificultad para el desarrollo.

Región nasosinusoidal.

*“De haber sido más corta la nariz de
Cleopatra, toda la cara del mundo hu-
biese cambiado”* B. Pascal (1623-62)

La nariz y los senos maxilares, etmoidales, frontales y esfenoides, constituyen una unidad funcional que se llama *región nasosinusoidal*. Las fosas nasales se dividen por medio del septo nasal, las cuales terminan por detrás en las coanas que son la puerta de entrada a la nasofaringe.

Están recubiertos por una membrana prácticamente idéntica, sin embargo por alguna razón inexplicable, algunas lesiones son más frecuentes en un sitio que otro, pero sólo eso, más frecuentes pero no exclusivas. Por ejemplo, hay más tumores en el seno maxilar que en el esfenoidal, sin embargo las metástasis de primarios a distancia se dan en todos lados. Por ello, cuando en el contexto de esta obra,

se mencione mucosa nasal, de hecho se hace referencia la del total de la unidad nasosinusoidal.

Las **infecciones** son la patología más frecuente de esta región de la anatomía. Una de cada tres personas son portadores de *Estafilococo aureus* y las bacterias que ocasionan más problemas son el *H. influenzae*, *Streptococo pneumonie* y *Streptococo piogenes*. La rinitis alérgica es característica de muchas reacciones de hipersensibilidad.

La **sinusitis** es una de las causas más frecuentes de consulta médica y se clasifica en cinco categorías.

La *aguda*, que es una “infección nueva” que puede durar hasta cuatro semanas y ser moderada o severa.

La sinusitis *aguda recurrente* es aquella que cursa con periodos de ausencia total de síntomas y llega a presentarse como ataques agudos aislados hasta cuatro veces al año.

La *subaguda*, dura entre cuatro y doce semanas, se le considera como la transición entre la aguda y la crónica.

La sinusitis *crónica* es la que está sintomática por más de doce semanas. Las exacerbaciones de la crónica son los episodios semejantes a los agudos sobrepuestos esporádicamente sobre un cuadro crónico.

Además de las características de presentación, la infección sinusoidal se puede relacionar a su origen, así se menciona a la sinusitis nosocomial, la de los pacientes inmunodeprimidos y la de origen dental.

La mayoría de las veces, el problema inicia como una infección viral aguda en la que intervienen principalmente rinovirus, adenovirus y los de la influenza y parainfluenza. Esto generalmente dura 10 días, el 99% de los sujetos se recuperan totalmente. El 1% restante desarrolla infección bacteriana por **aerobios** como *Moraxella catarralis*, *Hemophilus influenza* y *Streptococo pneumoniae*. De no resolverse esto, paulatinamente esta flora se ve desplazada por **anaerobios** provenientes de la orofaringe, debido a la ineficiencia de los mecanismos locales contra la infección, agravado por el edema e hinchazón y la disminución concomitante del flujo sanguíneo.

Particular atención merece la *sinusitis nosocomial* que se presenta frecuentemente, en pacientes que permanecen por períodos prolongados en las UCI (quemados, posquirúrgicos, etc.), con intubación endotraqueal y nasofaríngea prolongada. Una de las bacterias que más frecuentemente se aíslan en la *P aeruginosa*, la que también se encuentra en sujetos con VIH SIDA y fibrosis quística. También se aíslan con frecuencia *K pneumoniae*, *P mirabilis*, *S marcescens* y *Enterobacter* spp.

Los pacientes con neutropenia, diabéticos e infectados por HIV, presentan sinusitis por hongos y *P aeruginosa*. Entre la micóticas, lo que más se aísla son *Aspergillus* spp, Mucor, Rhizopus, Criptococcus y Alternaria. En ocasiones se encuentran algunas sinusitis refractaras ocasionadas por Microsporidium, Criptosporidium y Acanthamoeba, micobacterias atípicas y *Mycobacterium kansasii*. Todos ellos como es de suponerse, son difíciles de erradicar.

El diagnóstico de la sinusitis es predominantemente clínico con la tos y rinorrea persistente por más de diez días. Suele existir malestar general, dolor sobre

los senos nasales sobre todo a la percusión, en ocasiones celulitis sobre la zona correspondiente al seno más afectado, etmoiditis, celulitis periorbitaria e incluso proptosis. En muchos pacientes los senos no son translúcidos y el paciente tiene voz nasal. La TAC ha sustituido a los estudios radiológicos simples de los senos paranasales, sobre todo en los niños cuyos senos son más pequeños y a veces asimétricos.

De no tratarse pronta y oportunamente, la infección se puede diseminar por las anastomosis venosas o por contigüidad a las estructuras vecinas como las órbitas, ocasionando celulitis peri y orbitaria, absceso subperióstico (tumor inflado de Pott) que al abrirse a la órbita produce una infección severa que cursa con quemosis, ceguera, disminución de los movimientos oculares y proptosis. Con frecuencia hay diplopía por compromiso de algunos pares craneales, particularmente el sexto. El compromiso orbital, **está avisando** del peligro inminente de que la tromboflebitis de las venas etmoidales anteriores y posteriores disemine la infección al laberinto etmoidal y/o al interior de cráneo con trombosis del seno cavernoso. La expansión local ocasiona meningitis retrógrada y abscesos epidurales, subdurales e intracerebrales. Otras complicaciones serias, son la osteomielitis por anaerobios del maxilar y del frontal, al igual que lo son las infecciones bronquiales.

El manejo de base se hace con antibióticos de acuerdo a la flora aislada, así como descongestionantes y otros medicamentos para aliviar el malestar general.

El tratamiento quirúrgico es la piedra angular de los casos crónicos, en los cuales tiene la prioridad de prevenir la persistencia, la recurrencia y la progresión que son las complicaciones de la cronicidad ya que no ha habido respuesta al tratamiento médico. El principal objetivo es asegurar **el drenaje** y la remoción de todo el tejido enfermo, preservando el sano. Actualmente esto se logra por endoscopia, sin embargo, las complicaciones orbitarias e intracerebrales requieren de manejos abiertos.

Del 10 al 12% de las sinusitis maxilares son *odontogénicas*, es decir están asociadas a patología dental, como infección de los dientes maxilares, trauma de los mismos o ser iatrogénicas como sucede en algunas extracciones complicadas, colocación de implantes y osteotomías maxilares en cirugía ortognática en los cuales se viola la integridad de la membrana de Schneider (1614-1680).

Predominan hasta en el 90% de los casos bacterias anaerobias entre las que se encuentran *Peptostreptococcus* spp. y *Fusobacterium* spp, provenientes de los abscesos periapicales de la arcada superior. También se llagan a aislar aerobios como los del grupo del estreptococo α hemolítico y *S aureus*, es decir flora de la cavidad oral. La infecciones se puede extender a lo largo del paladar duro por disección del periostio, otras son capaces de diseminarse a través del seno a la órbita. Afortunadamente esto sucede poco, quizá por la fortaleza del hueso cortical, que en el piso sinusoidal es francamente compacto y resistente, virtud que el hueso lateral no tiene. En casos en los que las raíces estén muy cercanas al piso, el absceso puede drenarse súbitamente al seno y en ese momento, la molestia oral desaparece por el alivio de la presión ocasionada por el pus, afortunadamente, esto no sucede con frecuencia ya que al quitarse la molestia el paciente no acude a tratamiento y el asunto se perpetúa. Es importante tener en mente que la sinusitis excepcionalmente

causa aumento de volumen en la región oral palatina porque no existen anastomosis venosas que les interconecten y solo en casos de sinusitis de muy larga evolución se llega a erosionar el piso del seno y ocasionar edema del tejido blando intraoral o incluso a manifestarse con una perforación lateral en el paladar duro.

El tratamiento de la sinusitis odontógena, es la eliminación del foco que le da origen, ya sea la remoción de un diente del interior del seno o el manejo de la pieza infectada, mediante extracción o manejo de la raíz. Se complementa con antibióticos de amplio espectro hasta por dos semanas y la aplicación en la fosa nasal de algún descongestionante, manteniendo húmeda la mucosa con gotas nasales o aerosoles de solución salina.

Un hallazgo frecuente son los *pólipos nasales* que afectan del 1% al 4% de la población. Se les encuentra asociados a varias enfermedades como las infecciones (rinosinusitis), asma, hipersensibilidad a la aspirina y fibrosis quística (siempre hay que efectuar la prueba del cloruro en sudor ya que a veces los pólipos son la primera manifestación de la enfermedad), pero hasta el momento no ha sido posible explicar adecuadamente qué les origina. Sin embargo se considera que en la mayoría de los casos es la manifestación tardía de una inflamación crónica ya que en la lámina propia se encuentran muchos eosinófilos y linfocitos. Pueden afectar un solo lado o ser bilaterales y ser únicos o múltiples. La sintomatología es variada, pero en general se acompaña de dificultad para respirar por la nariz, rinorrea, estornudos, pérdida del olfato y el gusto, cambios en el tono de voz, respiración oral y sinusitis frecuentes. Se tienden a localizar en las zonas estrechas de las fosas nasales en donde hay contacto mucoso. El estudio histopatológico, demuestra que no se trata de un simple edema de la membrana mucosa de la pared externa de las fosas nasales, se trata más bien de un crecimiento inflamatorio “*de novo*” de la mucosa a nivel del proceso uncinado. El que a veces se encuentren histiocitos y fibroblastos, ha llevado a que en ocasiones se les confunda con rhabdomioma. La evaluación se hace a través de la endoscopia y la TAC.

El objetivo del tratamiento es remover la masa de los pólipos, mejorar el olfato, aumentar la entrada de los senos paranasales, para disminuir y facilitar el drenaje del líquido inflamatorio que se produce, prevenir la recurrencia de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

El tratamiento médico es a base de corticoides. Otros medicamentos son los antibióticos, antimicóticos, antileucotrienos, antihistamínicos, furosema, anticuerpos anti IL-5 y lisina del ácido acetilsalicílico.

El manejo quirúrgico no consiste sólo en la extirpación de los pólipos, sino corregir también las anomalías anatómicas. La introducción de la endoscopia, la guía por computadora y los microdesbridadores, permiten el estudio y manejo muy precisos de la nariz y los senos paranasales, con un mínimo de complicaciones. La cirugía sólo se reserva para aquellos casos en los que ha fallado el tratamiento médico, por ello no existe consenso en el momento de indicarla, aunque lo razonable es no operar hasta tener la certeza, de que el paciente ha sido bien tratado médicamente por lo menos un mes. A veces en pacientes sensibles a la aspirina, la cirugía debe ser más radical. Tienden a recurrir, sobre todo en los portadores de fibrosis quística.

Los *pólipos únicos* del antro o de la coana, son unilaterales y no se relacionan con alergia. Inician como un quiste de retención dentro del seno maxilar. Estos a diferencia de los anteriores se deben remover, primero porque no son inflamatorios y el manejo médico no sirve, segundo, porque al ser únicos se debe descartar malignidad.

Los **tumores de la nariz y los senos paranasales** pueden ser benignos, malignos y metastáticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) enlista 72 neoplasias y 27 tumores de origen inflamatorio. Además de la historia clínica, la exploración por endoscopia intranasal permite tomar una biopsia, hacer el mapeo de la neoplasia, determinar la carga tumoral e identificar alguna modificación de la anatomía sinusoidal normal. La TAC es un estudio muy valioso, no sólo para el diagnóstico y la identificación adicional de alguna colección líquida, también lo es para planear la intervención, identificando la erosión ósea y la posible extensión de la neoplasia hacia el cráneo o la órbita, en cuyo caso, los enfermos deberán ser valorados por el oftalmólogo y el neurocirujano.

Los **tumores benignos** de la nariz y de los senos paranasales, constituyen un grupo de neoplasias de características histológicas diversas aunque con un mismo comportamiento clínico. Generalmente estas manifestaciones, se deben al efecto de masa que produce obstrucción aérea, a lo que se agrega epistaxis, epifora, rinorrea y sinusitis recurrente, aunque de inicio suelen ser asintomáticos y se les encuentra como “*incidentalomas*” al efectuar algún estudio radiográfico por otra causa (¿dental?).

Las características endoscópicas y radiográficas ayudan a sospechar la clase de lesión, pero el diagnóstico definitivo, al igual que en otras tumoraciones, lo hace la biopsia. Se les divide en varios grupos de acuerdo al tejido de origen, así existen los fibroósicos, los relacionados al tejido neural, los hamartomas, los odontogénicos, los vasculares y el papiloma invertido.

Los *osteomas* son los tumores más comunes, se localizan con frecuencia en el seno frontal, y se dice que se identifican hasta en el 1% de los estudios radiográficos de los senos paranasales. Por su localización cursan con cefalea y dolor frontal. Es importante recordar que este tipo de lesiones, en ocasiones, son componentes del síndrome de Gardner, por lo que es inconveniente que los otorrinolaringólogos recuerden que se integra por neoplasias de tejidos blandos como los quites de inclusión o fibromas subcutáneos, poliposis del colon (que hasta en el 40% de los casos pueden sufrir transformación maligna) y desde luego osteomas.

Otras lesiones óseas son la *displasia fibrosa*, con la que se debe hacer el diagnóstico diferencial, recordando igualmente que esta patología se llega a asociar con pubertad precoz y maduración esquelética temprana con lo que se integra el síndrome de McCune-Albright.

También se identifica en la región el *fibroma osificante*, que es más agresivo, ya que ocasiona erosión y destrucción ósea local. Es más común en la mandíbula, pero en las fosas nasales es devastador. Al igual que los demás, se pueden remover por endoscopia, pero tienen más recurrencia que las otras lesiones mencionadas.

Los de origen nervioso, son los *schwannomas*, *neurofibromas* y *meningiomas*. Estos últimos se originan de tejido ectópico de la aracnoides y en ocasiones no

se pueden diferenciar de los meningiomas intracraneales. Aunque el hueso está intacto se abomba hacia el interior del cráneo. Los schwannomas se encuentran con más frecuencia en el septo nasal y se originan de las ramas del trigémino; los neurofibromas son más dependientes de los nervios periféricos.

Los *hamartomas* están formados por células, que durante el desarrollo, eran una parte normal de la anatomía del embrión. Entre ellos se encuentran los que tienen epitelio respiratorio adenomatoideo y los tumores odontogénicos, siendo más común el ameloblastoma y francamente raros el tumor epitelial calcificante de Pindborg (1921-¿?).

El *angiofibroma juvenil nasofaríngeo*, se descubre habitualmente en varones en la segunda década de la vida, que se quejan de obstrucción nasal y epistaxis. Se trata de un tumor firme, bien encapsulado que se origina en las cercanías del agujero esfenopalatino, cerca del extremo posterior del cornete medio. Su crecimiento puede formar un tumor bilobular, con un lóbulo que se proyecta hacia la nasofaringe y otro hacia la fosa pterigopalatina. A menudo se requiere de embolización preoperatoria seguida de extirpación por endoscopia.

Obviamente también, como en otros lados se encuentran hemangiomas, hemangiopericitomas y granulomas piógenos.

El *papiloma invertido* es una neoplasia muy común en la nariz y los senos paranasales y es muy diferente histológica y clínicamente de las neoplasias benignas descritas anteriormente, ya que se caracteriza por su invasión local, su tendencia a recurrir y su preocupante, asociación con cáncer. Se llama invertido porque en vez de crecer como una proyección de la mucosa hacia fuera, lo hace hacia la profundidad de ella, es decir a la inversa, lo que ha generado la creencia (sin demostrarse totalmente) que se origina de restos de la membrana mucosa embrionaria. No se ha podido identificar el factor que dispara el crecimiento anormal, algunos autores invocan un origen viral, pero aún ello no ha sido probado. También se le ha denominado papiloma Schneideriano, cáncer viliforme, sinusitis papilar, papiloma de Ewing y papiloma de células transicionales.

Constituye entre el 0.5% y el 4% de los tumores nasales primarios, predominando en varones (3:1). Algunas veces son bilaterales (4.9%) y se tienden a diagnosticar después de los 50 años de edad. Es posible que se presenten en cualquier sitio de la nariz o de las cavidades neumáticas paranasales.

Microscópicamente, el tumor se aprecia exofítico y polipoide, además está más vascularizado que un pólipo inflamatorio. Puede verse gris o rosado y distinguirse algunas proyecciones que le hacen frondoso. A pesar de que es voluminoso por lo que llega a ocasionar obstrucción, su conexión con la mucosa tiende a ser más o menos pediculada. No es infrecuente que se apoye en la mucosa contralateral y con ello dar la impresión de que crece de ese lado, el cual es totalmente normal al retirarse la masa. Como se mencionó, su nombre deriva definitivamente de la apariencia de su epitelio neoplásico, el cual es diferente del cililar columnar pseudoestratificado, típico del recubrimiento nasal. Este epitelio es proliferativo, engrosado, sin células secretoras de moco ni eosinófilos. La proporción núcleo-citoplasma habitualmente es normal y hay menos de dos figuras mitóticas por campo. Puede encontrarse metaplasia escamosa; las células llegan a ser hiperqueratóticas con una capa

delgada de queratina, en la superficie lisa del tumor. El epitelio es endofítico, es decir totalmente opuesto al exofítico de los papilomas comunes. Está rodeado de epitelio normal. No se conoce porque ocasiona destrucción local.

Hasta en el 9.1% de los casos se asocia con el carcinoma de células escamosas (CCE)), sin embargo no se ha podido explicar la causa. Una presentación del CCE es que sobre un papiloma invertido, se detecte una pequeña zona de CCE. También se han identificado casos en los que son sincrónicos, es decir coinciden un papiloma invertido y por separado en otro sitio un CCE, por último también el CCE llega a ser metacrónico apareciendo en la misma localización en donde se encontraba la lesión original antes de la cirugía.

Se manejan quirúrgicamente de manera relativamente agresivas. La vía endoscópica es de elección, cada día hay mejores recursos y los cirujanos se han vuelto más aventurados con técnicas de invasión mínima, sin embargo cada caso suele presentarse con problemas particulares que pueden modificar la técnica inicial. A los enfermos hay que mantenerlos bajo control postoperatorio.

Los **tumores malignos nasosinusales** constituyen cerca del 3% de todos los tumores de la cabeza y el cuello. Algunos son histológicamente idénticos a los que se presentan en otras partes de la economía, como es el caso del CCE. Otros se localizan únicamente ahí.

Los síntomas son muy semejantes a los de los benignos independientemente de sus características histológicas. Predominan la obstrucción nasal y la rinorrea, acompañadas de cefalea, presión facial y pérdida del olfato. Obviamente no son muy típicos ya que también son muy propios, por ejemplo, de las rinitis alérgicas. Esto hace, que con mucha frecuencia se trate a los enfermos por un tiempo más o menos largo por problemas de esta naturaleza, lo que hace que el diagnóstico se efectúe tardíamente. La epistaxis recurrente, puede ser que acelere la consulta con un especialista en oído, nariz y garganta, pero aún así él no siempre sospecha que sea una masa la responsable. Algo que **si debe** hacer pensar de entrada en el problema, es el **dolor o pérdida de piezas dentales**, desajuste inexplicable de las prótesis dentales, deformidad facial, neuropatía de pares craneales, epífora, diplopía, pérdida de la vista y proptosis. El diagnóstico fino se hace conociendo bien la anatomía y las consecuencias de la alteración de la misma, ya que cada masa aún con las mismas características histológicas, da síntomas específicos de acuerdo al sitio en donde se localice (por ejemplo sobre el sexto par). En ocasiones la primera manifestación, no es nasal ni sinusoidal, es de tipo neurológico por invasión cerebral o meníngea.

La exploración de la cabeza y el cuello sólo será adecuada si invariablemente se complementa con endoscopia endonasal; ante la menor duda habrá que recurrir a la TAC con medio de contraste, lo que permite identificar las características de la lesión, su vascularidad, la anatomía de la base del cráneo, grado de compromiso óseo y desde luego el alcance de la invasión locoregional. Con ello se procede a la biopsia endoscópica, preferentemente en la sala de operaciones ante la posibilidad de hemorragia abundante, que no es un acontecer inusual al muestrear estas tumoraciones. La RNM coadyuva a establecer las posibilidades de extirpación total.

En conveniente recordar que a veces, el diagnóstico se efectúa “accidentalmente” al explorar con el endoscopio a un paciente catalogado como portador de una enfermedad benigna. Es indispensable que si se toma la biopsia, se consigne con toda claridad de qué lado y de qué sitio se tomó, además de tener en cuenta, que si se emplea un instrumento con aumento, esto puede desorientar al médico, pensando que ha retirado tejido suficiente, cuando en realidad la toma es de una partícula inútil. En estos casos es mejor la toma de muestra con el equipo estándar.

Los más comunes (75%-90%) son los *CCE* moderadamente diferenciados, localizándose en orden decreciente en los senos maxilar, etmoides, esfenoides y frontales. En el momento de hacer el diagnóstico, la mayoría ya se han extendido más allá de su sitio de origen. Se diseminan localmente a través de los linfáticos hacia los ganglios faciales, parotídeo y submandibular, los cuales se encuentran comprometidos hasta en el 20% de los casos al hacer el diagnóstico (sincrónicos). Dan frecuentemente metástasis (18%) a pulmones y hueso. El manejo es quirúrgico, aunque desgraciadamente está limitado por la localización que hace imposible una resección radical sin ocasionar gran morbilidad, por ello es útil la radioterapia, sobre todo si los márgenes no están libres, lo que no es raro. Sin embargo, a pesar de todos los recursos disponibles, a la fecha, la mortalidad a cinco años es del 50%; parece ser que si se añade quimioterapia, se logra alguna mejoría, pero esto aún no está demostrado. En los casos no quirúrgicos, pareciera ser que la administración de cisplatino intraarterial y quimioterapia endovenosa dan resultados alentadores.

Los tumores *neuroendócrinos nasosinusales*, son un grupo raro de neoplasias agresivas localmente, que dan metástasis por vía linfática y hematógena. Lo integran el estesioblastomas (Gr. *aisthēsis* =sentir, percibir), también llamado neuroblastoma olfatorio, el carcinoma neuroendócrino y el indiferenciado.

Da la impresión que se trata de tres entidades diferentes, pero quizá en realidad, sea una sola, ya que tienen histológicamente un alto grado de superposición y no es raro que en un mismo tumor haya zonas con estesioblastoma y carcinoma neuroendócrino. El diagnóstico diferencial se hace a base de técnicas de inmunohistoquímica y estudios ultraestructurales.

El *neuroblastoma olfatorio*, es un tumor muy maligno que habitualmente se localiza en la parte superior de la cavidad nasal. Entre el 10% y el 30% da metástasis más frecuentemente hacia los ganglios linfáticos cervicales, pero se les encuentra también en el cerebro, huesos, vísceras abdominales, pulmones, tráquea y corazón. El manejo de elección es a través de la resección quirúrgica craneofacial, que permite la resección de la lámina cribiforme, la cual está comprometida en prácticamente todos los casos. Se combina con la resección tumoral por debajo de la base del cráneo. Aún así no siempre se logran bordes libres, por lo que se requiere radioterapia postoperatoria. La quimioterapia no ha sido exitosa.

El *carcinoma nasosinusal neuroendócrino*, se puede localizar en las fosas y los senos maxilar y etmoidal, también se les identifican en estadios avanzados y dado que clínicamente son idénticos al estesioblastoma y al indiferenciado, la diferenciación es histológica; lamentablemente al momento del diagnóstico, hasta en el 40% de los casos tiene metástasis a ganglios cervicales y en el 10% a distancia.

El *carcinoma nasosinusal indiferenciado*, también es raro y se ha distinguido de los anteriores por su comportamiento mucho más agresivo. Se presentan como masas grandes que abarcan la cavidad nasal, los senos esfenoides, etmoides y maxilar, no siendo rara la invasión orbital y de la base anterior del cráneo. Hágase lo que se haga, los pacientes fallecen antes de un año después del diagnóstico.

Los *carcinomas adenoideos quísticos*, ocasionan el 10% de todos los tejidos de las glándulas salivales. La mayoría se originan de las glándulas menores dentro de la cabeza y el cuello, las cuales son más abundantes en el compartimiento nasosinusal. Entre el 10% y el 15% de los tumores de la zona son de este origen. Se caracteriza porque tienen una elevada tendencia a recurrir localmente y a distancia aún muchos años después del tratamiento, lo que quizá está relacionado por la infiltración a los tejidos blandos y la diseminación perineural, vía por la que hay lesiones concurrentes a distancia que no permiten la resección total durante la intervención original. Se tratan con cirugía y radioterapia.

Los *linfomas y plasmocitomas* en las fosas nasales son raros. La mayoría se diagnostica en varones mayores de 65 años, casi siempre ya en etapas muy avanzadas. El 25% de los casos comprometen más de un sitio. Se encuentran tanto células T como B, aunque estas últimas suelen predominar. El manejo es sistémico más que quirúrgico.

Los *melanomas* nasosinusales, se localizan en un 80% en las fosas nasales y el 20% restante en los senos. Se consideran un poco menos agresivos que los de la boca, sin embargo también son letales, comportándose como el tumor en otras localizaciones, es decir, con recidivas locales y metástasis.

En conclusión, los tumores nasosinusoidales son graves y tienen similitudes histológicas, como son las células que tienen un núcleo prominente redondo, con poco citoplasma, con o sin mitosis y necrosis. Se parecen mucho con la tinción de hematoxilina-eosina, por lo que frecuentemente se debe recurrir a las inmunotinciones y la microscopía electrónica.

El *carcinoma nasofaríngeo* es un ejemplo de la interacción de la genética, la dieta (pescado y carnes curadas en sal y los agentes virales (virus Epstein-Barr), además de tabaquismo y alcoholismo. Es más común entre asiáticos y tiene diferentes tipos histológicos, entre los que se encuentra el CCE queratinizado, el no queratinizado y el indiferenciado; tipos I, II y III de la OMS respectivamente. Al igual que en otros tumores, los síntomas iniciales son vagos y el clínico no los interpreta como de origen neoplásico. La pérdida unilateral del oído y el bloqueo de la fosa nasal, son muy comunes. Un dato muy característico, es la aparición de *síncope*, que en el ámbito del cáncer de la cabeza y cuello, significa hipersensibilidad senocarotídea, secundaria a compresión mecánica del cuerpo carotídeo o del nervio glosofaríngeo (noveno par). Obviamente cuando se presenta esta manifestación neurológica, el asunto es muy grave, ya que para que el tumor le origine, requiere de un tamaño considerable. El síncope en particular se maneja con atropina y la masa con radioterapia con o sin quimioterapia. Estos tumores también se llegan a localizar en la lengua faríngea y en las fosas amigdalinas.

Las *células odontogénicas* pueden ser precursoras de lesiones que invaden a seno maxilar. Dentro de estas se encuentran los quistes de queratina, radicales y el

odontogénico calcificante, así como los ameloblastomas, odontomas, cementomas y el fibroma osificante. El más común es el quiste radicular que al expandirse adelgaza al hueso sin perforación, aunque en algunas ocasiones si llega a erosionar hacia el interior del seno maxilar. Aunque rara vez, ocasionalmente los tumores odontogénicos también se presentan dentro del seno; entre ellos se incluyen el ameloblastoma, el odontogénico epitelial calcificante, el odontogénico escamoso, el mixoma odontogénico y el odontogénico adenomatoide. Cuando algunos de estos casos se presentan con dolor, llega a costar trabajo identificar si son de origen dental o sinusal.

La *epistaxis* (Gr. *epistaxis* = goteo), aunque no de entrada, es motivo de consulta con el cirujano cuando llega a ser masiva y pone en peligro a la vida del enfermo. Casi todo mundo, ha tenido por lo menos un episodio, siendo más común antes de los 10 años de edad y después de los 50 años; la mayor parte de los casos se resuelven sin consulta médica. Las arterias carótidas internas a través de sus ramas etmoidales y la carótida externa por medio de la facial y la maxilar interna son las responsable de la abundante irrigación de las fosas nasales. La zona de la hemorragia habitualmente es *anterior* a partir de las anastomosis arteriales del septo, que forma en plexo del Kiesselbach (1839-1902) en la zona de Little (1836-1885). La hemorragia *posterior* es menos frecuente; se origina habitualmente a la altura de la porción posterior del cornete medio o en la parte trasera del techo nasal y proviene de las ramas de la arteria esfenopalatina.

Difieren entre sí, porque el anterior generalmente es evidente y el posterior puede pasar desapercibido de inicio para presentarse súbitamente con náusea, hematemesis, anemia, hemoptisis o melena; en algunas ocasiones puede ser masivo y ocasionar choque hipovolémico. La historia clínica detallada, habitualmente orienta al diagnóstico.

La mayoría de las ocasiones el asunto se resuelve con compresión por varios minutos (5 a 20) del ala de la nariz contra el septo nasal y en su caso la colocación de un tapón superficial de gasa o algodón, de hecho muchos enfermos llegan a la consulta con uno de papel sanitario. Con mucha frecuencia alguien aconseja al enfermo “echar la cabeza hacia atrás”, lo que puede ocasionar acumulación de sangre en la faringe posterior, por lo que es mejor inclinarle hacia delante. La localización del sitio de hemorragia es muy importante y esto sólo se logra durante el episodio mismo ya que una vez que se ha detenido ello es casi imposible. En casos de que sea muy abundante, la primera medida es asegurar una vía sanguínea para reposición de volumen.

La epistaxis anterior, permite en general una adecuada exploración, por medio de la cual, de identificarse múltiples puntos, obliga a sospechar algún problema de coagulación o hipertensión arterial. Hasta donde sea posible, habrá que evitar el empleo de electrocauterio ya que aunque eficaz, destruye tejido sano y *nunca* se deberá aplicar en ambos lados del septo ya que ello predispone a la perforación, sin embargo, la aplicación de nitrato de plata es muy efectiva. De no detenerse la hemorragia, se recurre al taponamiento, procedimiento no exento de riesgo ya que pueden aparecer algunas complicaciones, como hematomas del tabique y abscesos, sinusitis, síncope neurogénico durante la maniobra y necrosis secundaria por

compresión excesiva. De dejarse por algún tiempo, existe la posibilidad de choque tóxico (al igual que con los taponos vaginales), por lo que es recomendable untar al tapón alguna pomada con antibiótico antiestafilococo.

La epistaxis posterior, es menos frecuente pero es más difícil de manejar. Una técnica efectiva en uso por más de 100 años, que requiere menor estancia hospitalaria, es poco dolorosa y mucho menos traumática para la nariz, es la *irrigación nasal* con agua a 50° C. De no ser efectiva, y lógicamente con el único recurso disponible para hacer compresión, se debe colocar un taponamiento posterior, uni o bilateral con gasa, algodón o mediante balón. Esto requiere de hospitalización, llegan a provocar necrosis por compresión, sinequias y con frecuencia dolor de oído.

La persistencia de la hemorragia, obliga desde luego a la reexploración por endoscopia y de ser necesario, ligadura de las arterias responsables o embolización intraarterial.

Las *perforaciones transcartilaginosas* se han vuelto muy comunes, sobre todo por razones ¿estéticas? entre los jóvenes. Ocasionan alteración de la relación cartilago-pericondrio además de permitir el ingreso de flora local hacia un tejido pobremente vascularizado como es el cartilago que normalmente es estéril. Los patógenos que se involucran son *P Aeruginosa* y *Staphilococco aureus*; en menor frecuencia se aíslan *Streptococcus*, *Proteus* y *Lactobacilos*. Las infecciones son más frecuentes en época de calor, porque aumenta la sudoración lo que llega a comprometer la cicatrización. El paciente experimenta dolor, eritema y aumento del calor local de tres a cuatro semanas después de la perforación. La formación de abscesos subperiósticos destruye al cartilago lo que puede resultar en deformación importante por lo que se requiere de manejo enérgico con antibióticos de amplio espectro. En ocasiones se han presentado verdaderos brotes epidémicos al contaminarse, en una de estas “tiendas de agujerar”, la solución empleada para la esterilización de la joyería que se coloca.

La cavidad oral.

*“Después de una buena cena, uno
puede perdonar a todos, incluyendo
a los parientes”* O. Wilde (1854-1900)

Inicia en la piel de los labios y termina por detrás, hacia arriba en la unión del paladar blando con el duro y por debajo en la “V” lingual formada por las papilas caliciformes. Se divide en la región de los labios, la del tercio anterior de la lengua (lengua oral, movable), piso de la boca, mucosa bucal, rebordes alveolares superior e inferior, paladar duro y trigono retromolar (encía retromolar). Se continua por detrás con la orofaringe.

La boca está al alcance del clínico, es inexcusable no explorarla, sin embargo aún así, ¡a menudo se omite!

La *estomatitis angular*, es una lesión habitualmente bilateral, muy molesta, que afecta frecuentemente a escolares, aunque en casos de *deficiencia de hierro*, se asocia a glositis y coiloniquia (Gr. *koilos* = cóncavo) o uñas en cuchara. Cuando se asocia a disfagia, odinofagia y queilosis, se integra el síndrome de Plumer-Vinson.

Los niños, inquietos, tienden a lamerse la zona por el ardor, por lo que los franceses le llaman “perlèche” (Fr *pourlécher* lamerse). En nuestro medio también se les llama “boqueras” y a veces son tan dolorosas que impiden que se abra la boca. El aseo, el suplemento de hierro y en su caso algunos cuidados locales, resuelven el problema. Muy ocasionalmente la sífilis terciaria o la congénita se asocian a lesiones similares.

Algunas zonas de *pigmentación* como las *máculas melanóticas* en la mucosa oral, indican enfermedades sistémicas; las que son café oscuras de melanina forman parte del síndrome de Peutz-Jegher y son típicas las de la enfermedad de Addison. Se deben más al exceso de producción del pigmento que a la hiperplasia de los melanocitos.

El *tatuaje con amalgama*, es consecuencia del implante traumático (iatrogénico) del material de reparación que contiene plata, dentro de los tejidos blandos y es la lesión pigmentada más frecuente de la cavidad oral; se encuentran más asiduamente en la zona molar de sujetos con más de 50 años de edad, ya que desde hace una década ha disminuido el empleo de amalgamas con plata. Se presenta como una mácula plana gris oscura o azul con más frecuencia en la encía y la mucosa alveolar, generalmente cercana a una pieza dental reparada, aunque también se encuentran en la mucosa bucal y el piso de la boca. Histológicamente se aprecian fragmentos de metal sólidos, oscuros e irregulares o gránulos muy finos cafés o negros dispersos entre fibras de colágena, alrededor de vasos pequeños y las fibras nerviosas. En ocasiones hay una reacción a cuerpo extraño muy enérgica. La radiografía confirma la presencia de las partículas metálicas, pero el que no se distingan no descarta el diagnóstico, ya que a menudo son muy pequeñas y están bastante dispersas. Cuando no existe antecedente de una reparación dental ni se ven fragmentos en la radiografía, se debe tomar una biopsia para descartar melanoma. De hecho, si al paciente no le incomoda, la lesión se puede dejar, pero si existen razones estéticas, habrá que resecarlo. Algunos medicamentos como la minociclina y la cloroquina entre muchos otros, también producen manchas de la mucosa oral.

Las **lesiones de la boca**, pueden ser congénitas y adquiridas. Las primeras ya han sido mencionadas.

Las *adquiridas* a su vez, suelen ser de origen mecánico, infeccioso o inflamatorio y tumoral. Sólo se mencionarán las que se consideran de interés quirúrgico.

Es fácil de entender que muchas de las de *origen mecánico* obedecen a irritación crónica, la mayoría de las veces por problemas dentales, como son las irregularidades de una dentadura postiza, que acaban formando unos pequeños apéndices cubiertos por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. De continuar el trauma de manera repetitiva, se produce una lesión en la encía o la mejilla, caracterizada histológicamente por ser una isla de tejido conectivo colágeno vascularizado, llamado *épusis fibroso*, la que al asumir una forma polipoidea, se le denomina *pólipo fibroepitelial* (los cuales se localizan también en otras partes de la economía como el glande y la uretra).

En los pacientes epilépticos, es característico apreciar lesiones serias por mordeduras repetitivas.

Actualmente se han vuelto muy comunes las *perforaciones* de la nariz, los labios y la **lengua**. Entre las complicaciones (que son relativamente raras) se encuentran reacciones de hipersensibilidad, formación de granulomas, trauma a las encías y los dientes, y problemas para hablar, deglutir y de sensibilidad. En algunas ocasiones existe invasión de la microflora lo que además de infección local puede ocasionar diseminación a través de los planos faciales. Existen algunos casos de angina de von Ludwig asociados al procedimiento. Cualquier enfermo con una perforación lingual que presente edema, eritema y crepitación, debe enviarse de inmediato al hospital.

Las *infecciones e inflamaciones* no son raras, afectan a jóvenes y adultos. Muchas veces se presentan como racimos de vejigas en la mucosa oral de los jóvenes, con alguna frecuencia precedidas de un cuadro gripal o una enfermedad sistémica. Realmente se trata de una patología muy rica y entre ella se incluye el herpes oral, candidiasis, estomatitis aftosa recurrente, eritema migratorio, lengua “peluda”, liquen plano, noma, glositis parenquimatosa aguda, mucositis, tuberculosis y sífilis.

El *herpes simple* tiende a ser recurrente porque los VHS-1 y VHS-2 sobreviven indefinidamente en las raíces de los ganglios dorsales del trigémino por lo que reaparece esporádicamente cuando existe algún factor precipitante como la fatiga o la menstruación.

La *estomatitis aftosa recurrente* es causa de múltiples úlceras dolorosas y recurrentes, que típicamente están cubiertas por una pseudo membrana blanco-amarillenta rodeada por un halo eritematoso. No se conoce su patogénica y se puede presentar clínicamente con una variedad menor, otra mayor y una más herpetiforme.

El *eritema migratorio*, también conocido como lengua geográfica o glositis migratoria benigna, es una inflamación de origen desconocido aunque se le asocia a soriasis y atopía. Aunque afecta más a la lengua, también se encuentra en otros sitios de la boca. En la lengua se ve un eritema central ocasionado por la atrofia de las papilas filiformes y los bordes periféricos están elevados discretamente con un color blanco amarillento. Se llama migratorio, porque las lesiones se “prenden” y atenúan, cambiando de sitio

La *lengua peluda* al contrario de la anterior, se debe a un alargamiento de las papilas filiformes en la lengua dorsal, lo que le da la apariencia de “tener pelos”. Se origina porque las papilas parecen no descamarse por lo que acumulan queratina y se alargan hasta 12 mm cuando su longitud normal es de 1 mm. Dependiendo de que el paciente fume o la comida que ingiera, el color varía de negro a café o amarillo. En ocasiones la putrefacción de partículas de alimentos atrapadas en las papilas ocasiona halitosis. No debe confundirse con la leucoplaquia “peluda” que se presenta en los bordes de la lengua.

El *liquen plano* parece estar originado por problemas inmunes, pudiéndose presentar en una variedad reticular y otra erosiva. La reticular se caracteriza por las estrías blancas asintomáticas, bilaterales conocidas como de Wickham (1860-1913) o por pápulas en la mucosa bucal posterior. La erosiva cursa con úlceras dolorosas eritematosas y rodeadas de estrías periféricas radiantes. En algunas ocasiones

el eritema es generalizado, con ulceración de la encía, llamándola gingivitis escamante.

La *noma* (Gr. *numein* = devorar) también llamada **cancrum oris**, porque es literalmente una “llaga gangrenosa”, afecta a los tejidos duros y blandos de la boca y cara, sobre todo en niños que viven en la miseria y marginación en todo el mundo, por ello literalmente es “la cara de la pobreza”. Se considera una “enfermedad infecciosa de origen desconocido”, aunque son probablemente predisponentes, paludismo, sarampión y mala higiene dental. La descripción original de 1848, es extraordinariamente descriptiva: “una enfermedad gangrenosa que afecta a la boca y la cara de niños que viven en malas condiciones de higiene, padeciendo enfermedades debilitantes, particularmente de carácter eruptivo y que inicia como una úlcera de la mucosa oral, que se extiende rápidamente hacia fuera, destruyendo los tejidos duros y blandos de la cara y que casi siempre es fatal”. Las manifestaciones clínicas, son de inicio el **mu**y mal olor, estomatitis necrosante progresiva y el “*cône gangréneux*” que es zona de tejido necrótico en forma de cono, opuesta a la zona de lesión intraoral. En pocas horas, el tejido necrótico que incluye tejidos blandos y duros, se desprende quedando expuesto el hueso con exfoliación dental. Algunas veces la necrosis es tan profunda que se pierde en maxilar y la mandíbula. Como es fácil de imaginar, ese horror hace que los padres oculten a los niños. Las secuelas son muy serias y requieren cirugía reconstructiva altamente especializada. Los antibióticos han logrado salvar vidas, pero realmente lo que hay que evitar son las condiciones paupérrimas de existencia cotidiana. Si todos los niños asistieran a la escuela en donde puedan asearse, lavarse los dientes e ingerir por lo menos una vez al día una ración balanceada, sin duda se prevendría esta tragedia. No se diga si se complementa con esquemas completos de vacunación.

La *fusoespiroquetosis*, se debe a la infección de bacterias fusiformes y espiroquetas tipo *Borrelia*, que actúan de forma simbiótica, ocasionando úlceras orales (estomatitis) gingivitis y periodontitis apareciendo más en pacientes inmunodeprimidos, como son los portadores de VIH y SIDA. Es una lesión grande, necrótica y mal oliente; responde rápidamente al tratamiento con penicilina.

La *glositis parenquimatosa aguda*, se caracteriza por el edema agudo de la lengua, proyección de la misma y peligro de muerte ya que se llegan a bloquear las vías áreas superiores. Se pueden ocasionar por un piquete de abeja, infección de una herida penetrante de lengua, quemaduras o incluso leishmaniasis mucosa.

La *mucositis* en pacientes inmunodeprimidos es una de las complicaciones más molestas y debilitantes. Se presentan entre el 10% y el 75% de los enfermos que reciben quimioterapia por lesiones malignas y el 75% de los que reciben un trasplante de células hematopoyéticas y prácticamente todos los que reciben quimio y radioterapias por cáncer orofaríngeo. La pérdida de la barrera mucosa orofaríngea es muy seria ya que las bacterias de la boca son por demás virulentas. Las lesiones ulcerosas se empiezan a presentar durante la primera y segunda semana de tratamiento en la mucosa no queratinizada del paladar blando, en la lengua ventral, el piso de la boca y las mucosas bucales y labiales. Además de las úlceras, predomina el mal olor y el acúmulo de residuos necróticos. Habitualmente desaparecen entre dos y cuatro semanas después del término del tratamiento oncológico. El dolor es

el síntoma más característico y se requieren de analgésicos potentes para aliviarle en algo. En ocasiones hay hemorragia, el paciente tiene dificultad para hablar, no se puede colocar las dentaduras ni lavar la boca y hay disfagia a grado tal que se tienen que colocar soluciones endovenosas para hidratación y nutrición parenteral lo que prolonga el internamiento. En caso de que existan problemas periodontales no atendidos previamente, se llega presentar casos de bacteremia por flora oral. La *candidiasis* es causa frecuente de este problema, particularmente las variedades pseudomembranosas y con hiperplasia. La eritematosa puede afectar al dorso de la lengua con pérdida de las papilas y eritema de la línea media. Igualmente los enfermos llegan a desarrollar candidiasis sistémica la que puede ser fatal. Las infecciones virales por VPH, varicela zoster, citomegalovirus, VEB y herpes virus 8 humano, se localizan en las encías, el paladar y la lengua, su diseminación llega a ser fulminante a los tejidos no queratinizados del esófago y la tráquea y el 10% de las muertes postrasplante se deben a citomegalovirus. La prevención es fundamental a base de buena higiene dental.

Otras *úlceras* de la boca se originan por trauma, mala nutrición e infecciones virales. No son raras en la consulta dental, asociadas a dentaduras flojas, cepillado enérgico o procedimientos dentales. Cuando concurren con lesiones similares en la vagina, habrá que pensar en enfermedad de Behçet. Ocasionalmente en sitios en donde todavía se dan brotes de tosferina, se encuentran en algunos niños, úlceras en el frenillo lingual.

La *sífilis oral*, siempre se debe considerar como diagnóstico probable, en todos los casos de “úlceras atípicas” de la boca o de la orofaringe. Este padecimiento ha resurgido, es de fácil trasmisión, e incluso la práctica del tatuaje en ciertas circunstancias de alto riesgo, como la residencia en prisiones, es una forma frecuente de adquisición. El chancro oral desaparece sin tratamiento igual que el localizado en los genitales, dando la impresión errónea de curación. Se acompaña con linfadenopatía cervical. La presentación oral de la sífilis secundaria se caracteriza por úlceras múltiples, poco profundas que se presentan en ambos lados de la lengua o en la superficie inferior, manchas en la lengua o en los pilares y la llamada verruga de Hutchinson que es el *condiloma lata*, ubicado habitualmente en la línea media de la lengua anterior. El goma sífilítico es típico de la sífilis terciaria y se localizan en la lengua encontrándose el típico infiltrado monocítico.

Las *úlceras tuberculosas*, que casi siempre se encuentran en la lengua oral, son poco profundas, múltiples, grisáceas con bordes rojizos, siendo muy dolorosas.

El *granuloma piógeno* se origina en la encía cerca de un diente infectado. Clínicamente se parecen a los hemangiomas, pero son islas elevadas e hiperémicas de tejido fibroso vascularizado. Es una lesión de crecimiento rápido y además del trauma, la pobre higiene y la infección, son dependientes, en ocasiones del nivel hormonal típico de la gestación, por lo que se dice que lo diagnostican más los obstetras que los cirujanos y los dentistas, por lo que tiene el seudónimo de “*tumor del embarazo*”. También se le localiza en la los labios, la lengua y la mucosa bucal. Aunque se maneja con extirpación quirúrgica, en la embarazada suele bastar sólo con la observación ya que después del parto, en general involucionan espontáneamente.

Sólo recurre si no se elimina el foco de irritación que le dio origen o si se quita durante la preñez, ya que el ambiente hormonal aún persiste

Otras *lesiones granulomatosas* que se presentan en la boca, se deben a reacción de cuerpo extraño, infecciones, enfermedad de Crohn y sarcoidosis.

La *osteomielitis mandibular* no es muy rara pero se confunde con otros problemas de este hueso, como son el cáncer, osteonecrosis, recaídas de osteomielitis multifocal, sinovitis, acné, hiperostosis y el síndrome de osteítis. Habitualmente se origina por una infección dental con extensión de un absceso apical o bien complicación postraumática o posquirúrgica. Existen algunas alteraciones predisponentes como la enfermedad de Paget de los huesos y la osteopetrosis, fracturas, antecedentes de radiación local y algunos problemas sistémicos como la diabetes o el empleo crónico de esteroides.

El hecho de que la mandíbula tenga una placa cortical relativamente delgada y una irrigación escasa intramedular, hace que tenga más posibilidades de infección que los maxilares superiores. El inicio de la infección eleva la presión intramedular lo que compromete el aporte sanguíneo y la posible necrosis ósea. El pus atraviesa con facilidad la red de los canales de Havers y los perforantes lo que hace que se acumule en el espacio subperióstico, lo que implica la separación del periostio de la corteza del hueso. Al seguir aumentando la presión, se perfora el periostio originándose abscesos y a veces fístulas que comprometen a la mucosa o a la piel. En los casos crónicos, se forma tejido de granulación, secuestro y más adelante la aparición del *involucrum*.

Como es de suponer, las bacterias más aisladas, son las relacionadas con las infecciones dentales, como es el caso de *Streptococcus mutans* y *sobrinus*, así como algunas especies de actinomicetos (Gr. *Aktinos* = rayo + *mykēs* = hongo) como *A naeslundii*, *A viscosus*, *A actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevortella intermedia*, *Bacteroides forsythus* y *Treponema denticola*. Desde luego la mayoría de las veces se trata de una infección polimicrobiana.

El dato clínico más común, es el dolor acompañado de hinchazón indurada de la cara, con limitación para abrir la boca o franco trismos. La periostitis proliferativa es una variedad clínica en la cual el edema indoloro, duro y localizado sobre el sitio afectado, es un dato frecuente en los casos de actinomycosis o necrosis posradiación. Llama mucho la atención, el hecho de que la fiebre, la linfadenopatía y el ataque al estado general **no son** frecuentes a menos que el proceso supurativo sea muy agudo o exista un proceso necrosante. ¡Cuidado!, es conveniente tener en mente la posibilidad de una lesión maligna. Los exámenes de laboratorio, incluyendo la tinción de Gram y gabinete así como el manejo, siguen los mismos principios de las infecciones óseas en otros sitios.

La *actinomycosis cervicofacial* es causada por organismos pertenecientes a la orden Actinomycetales, familia de las Actinomycetáceas y el género de los *Actinomicetes* de los cuales se han aislado unas 14 especies. El 50% de los casos se localizan en la cara y el cuello. En el humano, el patógeno más frecuente es *A israeli*, habiéndose encontrado también *A odontolyticus*, *A naeslundii*, *A meyeri*, *A viscosus*, *A gerencseriae*, *A piogenes*, *A georgiae* y *A graevenitzi*. Son Gram +, no forman esporas y pueden ser anaerobios estrictos o facultativos. Aunque el término

actinomicas describe “un hongo en forma de rayo” en realidad son bacterias, sólo son filamentos que semejan hongos y nunca se reproducen por esporas o gemación. Entre los factores más predisponentes se incluyen las extracciones dentales, caries, gingivitis, trauma de la encía e infección durante la erupción de los dientes secundarios, siendo de mucho riesgo la poca higiene dental, sobre todo en diabéticos, sujetos inmunodeprimidos y mal nutridos. La mayor parte de los casos son por una invasión local de los tejidos a través de una lesión mucosa; una de sus características es la invasión sin respetar barreras anatómicas y un factor contribuyente a ello, puede ser la presencia de otras bacterias que actúan como facilitadoras al reducir la tensión local de oxígeno. Por la gran fibrosis que se origina, son relativamente resistentes a la fagocitosis y a los antibióticos.

Aunque pueden existir diversas presentaciones clínicas, la actinomycosis cervicofacial, se detecta la mayoría de las veces como una masa indurada, no dolorosa, que crece progresivamente y que presenta senos y sitios de drenaje de material purulento. En otras ocasiones, pero con menor frecuencia, lo hace como una infección supurativa, de crecimiento rápido y progresivo, con una masa fluctuante, con algo de dolor, trismo, fiebre y malestar generalizados. El dato más típico de la enfermedad es la fistula en la región perimandibular, pero también llega a existir un efecto de masa con compresión de la lengua, disnea o disfagia.

Casi nunca hay linfadenopatía y si se presenta es tardía y de naturaleza reactiva. Al paso de los meses la piel se pone azulosa o rojiza lo que hace que se confunda con celulitis, pero realmente se debe a congestión venosa. A través de las fistulas que pueden abrirse a la mucosa oral o a la piel, sale un pus amarillento típico por los *gránulos de azufre*. Otros sitios de infección primaria, mucho más raros se localizan en la tiroides, en incisiones quirúrgicas del cuello, en la región temporal, en los senos paranasales, el paladar, la lengua y el triángulo posterior del cuello.

Aunque el diagnóstico está fácilmente a la mano por medio de la identificación de los gránulos de azufre, la tinción de Gram y el cultivo, la mayoría de las veces no se efectúa porque el clínico piensa en todo menos en esta enfermedad. La administración de antibióticos, hace que los cultivos sean negativos y la gran fibrosis puede hacer pensar en una lesión maligna. A medida que se “maltrata” al problema, la fibrosis avanza haciéndose más dura la lesión, lo que confunde más. La apariencia granulomatosa en una biopsia, hace pensar en tuberculosis o nocardosis. La confirmación diagnóstica se hace por medio del cultivo; la muestra debe obtenerse por medio de la aspiración del pus con aguja fina, de una fistula o seno o del cultivo de un fragmento tisular obtenido por biopsia. Se debe mantener la siembra por no menos de 14 días en un medio anaerobio o por lo menos microaerofílico.

El manejo es a base de dosis altas de penicilina por un tiempo no menor a dos meses; la amoxicilina también es efectiva. La cirugía se reserva para drenaje de abscesos, extirpación de lesiones fibrosas recalcitrantes, remoción de fistulas persistentes, desbridación de tejido necrótico y/o legrado de hueso comprometido, sin embargo sin el adecuado manejo con los antibióticos mencionados, los resultados no son satisfactorios. En algunos casos serios, las dosis de penicilina deberán ser de 10 a 20 millones de unidades diarias, divididas en 4 dosis, por no menos de seis

semanas seguida de penicilina por vía oral a razón de 4 gramos diarios por unos seis o doce meses. Otros antibióticos que han demostrado utilidad son las tetraciclinas, clindamicina, eritromicina e imipenem.

Las *infecciones faringo-amigdalinas*, son un grupo de enfermedades bastante comunes que incluyen a la faringitis, amigdalitis e infecciones periamigdalinas.

El espacio faríngeo comprende la naso, oro e hipofaringe. El tejido linfóide de las adenoides y las amígdalas linguales, forman el llamado anillo de Waldeyer (1837-1921) que en los niños está bien desarrollado y es muy evidente, empieza a disminuir en la adolescencia y en la edad adulta está casi atrofiado. Cuando se produce alguna infección aumenta de volumen y en los adultos con SIDA frecuentemente se encuentra crecido de manera crónica. El edema de la mucosa nasofaríngea llega a ocluir al extremo nasal de la trompa de Eustaquio a la altura de la fosa de Rosenmueller (1771-1820) por lo que el oído medio se llena de líquido de trasudado, lo que pasa con mucha frecuencia en los niños. También hace imposible la inmersión subacuática y en aquellos que no tienen evidencia de compromiso mucoso, obliga a pensar en cáncer nasofaríngeo.

Los virus afectan a todos los grupos de edad, entre ellos se incluyen los del grupo parainfluenza, adenovirus, rinovirus, los del grupo coxsackie, eco virus y Epstein-Barr. También participan bacterias como los estreptococos del grupo A (EGA), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Arcanobacterium haemolyticum*.

No es raro que las ocasionadas por EGA, se compliquen con problemas **supurativos** como la otitis media, sinusitis y abscesos amigdalinos y retrofaríngeos, así como problemas sistémicos **no supurativos**, como la fiebre reumática y glomerulonefritis aguda. En ocasiones incluso se forman abscesos linguales como una complicación de la amigdalitis folicular. Lo más importante es poder diferenciar qué cuadro está ocasionado por EGA y cuál por virus, para lo que se cuenta en la actualidad con una **prueba rápida** para identificar **antígenos específicos** (PRAE) del EGA β hemolítico, con una especificidad de 95%. El cultivo tiene el inconveniente que tarda más, sin embargo es recomendable hacerlo, aunque la decisión terapéutica con un PRAE positivo es sin duda la administración de penicilina u otro(s) antibiótico(s).

Los *abscesos periamigdalinos* son las colecciones purulentas más frecuentes en la cabeza y el cuello. De no manejarse oportuna y adecuadamente, se diseminan a través de los tejidos profundos y puede comprometer a las vías aéreas superiores al mediastino, ocasionar tromboflebitis y hemorragia grave por compromiso de las arterias submaxilares. En la mayoría de los casos, se consideran complicación de la faringoamigdalitis estreptocócica que al no ser bien manejada o no responder a los antibióticos, evoluciona primero a celulitis del espacio supraamigdalino por lo que posiblemente lo oblitera, lo que a su vez lesiona y obstruye a los conductos de las glándulas salivales de la región bloqueando su drenaje lo que predispone a la formación del absceso. Los enfermos a estas alturas tienen fiebre, dolor de garganta, molestia marcada en el ángulo de la mandíbula, odinofagia y dolor de oído. El paciente se presenta con la boca medio abierta, babeando y la mala función

de los músculos del paladar le hace que hable como si tuviese “una papa caliente” en la boca. A la exploración física hay trismo y el sujeto no puede abrir la boca más de dos o tres centímetros. La orofaringe está eritematosa, con una zona roja oscura sobre la zona comprometida y una hinchazón a tensión del pilar anterior y del paladar blando sobre la zona de la amígdala comprometida; el absceso desplaza a la amígdala y a la úvula. A veces no es fácil distinguir clínicamente este tipo de absceso de la celulitis periamigdalina, de los abscesos retromolares y de la mononucleosis infecciosa. Basta con sospechar el diagnóstico para hacer que el enfermo deba ser trasladado de emergencia a un hospital en donde de ser necesario se pueda asegurar la vía aérea. El manejo definitivo requiere de antibióticos y el drenaje quirúrgico; la aspiración simple se acompaña de recidivas graves, no se diga de laceraciones inadvertidas de la carótida, sin embargo en manos de cirujanos expertos, los resultados llegan a ser aceptables.

Los “*amigdalitos*” son concreciones que se origina a partir de material retenido y crecimiento bacteriano en las criptas de las amígdalas y adenoides, pudiendo aparecer con o sin el antecedente de infección. La principal manifestación es el *fetor oris* (halitosis) y dolor de garganta así como la presencia de unas masas blandas blanquecinas que semejan bolas de queso, las que al ser estrujadas, despiden un material de mal sabor y pésimo olor. El paciente se las exprime a menudo, se pueden limpiar mecánicamente con chorros intermitentes de agua o recurrir a la aplicación de nitrato de plata para que por medio de la cauterización que ocasione, las criptas se oblitaren. De ser una molestia persistente o cursar con otalgia, las amígdalas se deben remover quirúrgicamente.

La *angina de von Ludwig* (1790-1865) es una induración gangrenosa que afecta al tejido conectivo del cuello y el piso de la boca localizada en el espacio submandibular. Esta zona su vez se subdivide en los espacios sublinguales y submilo hioideo, los cuales están delimitados por arriba por el piso de la boca, la base de la lengua y la rama mandibular. El piso, lo forma el músculo milohioideo, el hioides y el vientre posterior del digástrico. Se comunican entre sí y hacia los espacios maxilofaríngeo y retrofaríngeo. En el 85% de los casos, este cuadro es la complicación de una infección dental casi siempre del segundo y tercer molar. Otras causas son los abscesos periamigdalinos, fracturas de la mandíbula y cáncer. La mayoría de las veces se presenta con proyección de la lengua, una masa cervical de tonos café, indurada muy dolorosa, fiebre, fetidez del aliento y en ocasiones, pero no siempre, trismo que se da en los casos en los que se comprometen los músculos masticadores. Al igual que en los problemas descritos anteriormente, ante la menor sospecha, estos enfermos deberán ser trasladados a un hospital ya que llegan a requerir asistencia ventilatoria. El manejo es la desbridación quirúrgica y la administración de antibióticos de amplio espectro.

Las *infecciones de espacio parafaríngeo* suelen ser complicaciones de problemas infecciosos dentales, amigdalinos, del oído medio, de las parótidas y de los ganglios linfáticos. Se presentan como una masa dolorosa del hemicuello afectado. De comprometerse el *compartimiento anterior*, se produce irritación del músculo pterigoideo lo que ocasiona trismo y si se presenta en el área de la epiglotis y la laringe, la disnea es importante. El *compromiso del compartimiento posterior*,

casi no produce trismo, pero además de cursar con cuadro séptico, su cercanía con la vaina carotídea, ocasiona alteraciones neurológicas como paresia lingual unilateral, ronquera y síndrome de Horner (1831-1886) llegando a complicar con tromboflebitis supurativa de la yugular. Cuando se voltea la cara ¡hacia el lado sano!, el esternocleidomastoideo comprime la zona infectada y ocasiona dolor. Además del estado séptico, la desviación hacia adentro de la pared faríngea y la amígdala es muy característica, aún en pacientes inmunodeprimidos, en los cuales los datos sistémicos a veces no se presentan. Se deben drenar quirúrgicamente y administrar antibióticos.

La *infección del espacio retrofaríngeo* es verdaderamente grave. Esta región se extiende sin mediar estructura alguna que impida su comunicación, desde la base del cráneo hasta el mediastino y por sí fuera poco también es de “gran peligro” por su cercanía con los cuerpos vertebrales. Son frecuentes en niños, pero cada vez más se diagnostican en adultos. Se supone que se ocasiona sobre todo por la supuración de ganglios retrofaríngeos a consecuencia de infecciones en otras partes de la economía. En los adultos dichos ganglios ya han involucionado lo que puede explicar por qué son menos frecuentes entre ellos.

La invasión directa al espacio retrofaríngeo resulta de la violación a la integridad de la mucosa ya sea por trauma de la columna cervical, cuerpos extraños o instrumentación en cuyo caso todo inicia con una roquera que va empeorando por ejemplo después de una gastroscopía. Las placas laterales de cuello poco penetradas permiten identificar el desplazamiento de la pared faríngea hacia delante, considerándose anormal el que sea de más de 7 mm a nivel de C2 o de 22 mm a nivel de C6. Al igual que en los precedentes, el manejo es quirúrgico con el empleo de antibióticos. El retraso en el diagnóstico, puede ser fatal.

Hoy en día, la demostración temprana por medio de la TAC de todas estas infecciones, permite iniciar un esquema de antibióticos adecuado, lo que ha logrado resolver varios casos sin tener que recurrir a la intervención. El drenaje seguirá siendo indispensable, en aquellos casos los que no haya respuesta a la quimioterapia, o que el absceso haya pasado desapercibido y alcanzando proporciones mayores por la falta de tratamiento.

La *tosferina* es una enfermedad muy contagiosa originada por un coco bacilo, Gram negativo llamado *Bordetella pertussis*. Para muchos colegas, podría ser una enfermedad de más importancia histórica que clínica, desgraciadamente últimamente, según la OMS, año con año se presentan más casos, no sólo en niños no vacunados, sino en adultos con antecedentes de esquemas **completos** de vacunación. *B. pertussis* no crece fácilmente en el laboratorio y es exclusivamente un patógeno humano. Se le ha considerado tradicionalmente como una enfermedad de la infancia (<6 años) y que los niños vacunados, son inmunes de por vida. Sin embargo actualmente entre el 12% y el 15% de los casos en todo el mundo, se presentan en **mayores** de 15 años de edad. La enfermedad se inicia como un cuadro catarral (cuando es más contagioso) con coriza, irritación conjuntival y tos ligera ocasional. De siete y diez días después, empieza la llamada fase de paroxismo en la que se presenta la tos típica que se acompaña de un estertor muy característico. Es emetizante y en ocasiones cursa con hemorragias subconjuntivales. Rara vez

hay fiebre; algunos bebés y niños pequeños presentan apnea y cianosis más que la tos típica. Se complica con neumonía, neumotórax, hipertensión pulmonar grave, convulsiones y encefalopatía. En los adolescentes y adultos inmunizados, los cuadros a veces son menos graves, y se confunden con tos crónica y asma. Sin embargo, con alguna frecuencia, existe sudoración, tos paroxística, gemido típico y vómito. Una vez que inicia la fase de convalecencia, los paroxismos se van espaciando y son menos severos, aunque la tos llega a durar varios meses.

El diagnóstico se efectúa mediante cultivo en medio de papa, la reacción en cadena a la polimerasa, la prueba del anticuerpo directo fluorescente y serología. El cultivo da resultados entre siete a doce días. La reacción en cadena a la polimerasa permite tener el diagnóstico de 24 a o 48 hrs. La prueba del anticuerpo directo fluorescente es un poco compleja, pero ha sido la empleada tradicionalmente, la serología es la más empleada para estudios epidemiológicos. El tratamiento de elección es a base de eritromicina, aunque también se recomiendan la azitromicina o la claritromicina; en caso de alergia a estos macrólidos, el trimetoprim/sulfametoxazole es un buen sustituto.

Ahora sabemos que si bien los esquemas de vacunación han sido efectivos, la inmunidad empieza a declinar entre los cuatro y los doce años después de realizada, lo que a su vez determina que los recién nacidos sean altamente susceptibles por su poca inmunidad pasiva. La eficacia de la vacuna de células completas es del 85%; actualmente se emplean vacunas acelulares; habitualmente el esquema se complementa con toxoide tetánico y toxoide diftérico. Es importante tener en mente que los adultos requieren de una dosis de refuerzo y que en ellos no es conveniente el empleo de la vacuna de células completas porque en este grupo de edad, desencadena efectos colaterales indeseables. La vacuna sin células tiene una efectividad del 92%.

La *difteria* (Gr. *Diphtheria* = piel, membrana) faríngea, es causada por *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo pleomorfo Gram +, aeróbico, que tiene como único reservorio al humano. A pesar de que se han logrado niveles muy altos de inmunización, el padecimiento **no** ha sido erradicado mundialmente, en las áreas endémicas hasta el 5% de la población es portador asintomático; también se han presentado brotes epidémicos en algunas repúblicas de la desaparecida Unión Soviética. El problema se presenta por la toxina que producen las cepas *toxigénicas* de *C. diphtheriae* y muy rara vez las de *Corynebacterium ulcerans*. La toxina produce una reacción muy severa sobre la mucosa respiratoria ocasionando la formación de un coágulo necrótico espeso y las típicas pseudomembranas que son las responsables de la obstrucción de las vías aéreas lo que llega a ser mortal.

Las típicas pseudomembranas diftéricas son café grisáceas, que se localizan sobre una o las dos amígdalas o se extienden hacia las coanas, la úvula, el paladar blando, la faringe, la laringe e incluso al árbol tráqueo-bronquial. Típicamente están tan adheridas a la mucosa, que cuando se remueven produce hemorragia de la misma. En los casos más graves hay tal edema de los tejidos cervicales, que ocasiona un “cuello de toro”, además existe adenopatía, gran postración y estridor. La toxina actúa sobre el miocardio y llega a ocasionar miocarditis grave (a veces mortal) en el 25% de los casos. Sobre el sistema nervioso, ocasiona polineuropatías que son peligrosas por los problemas motores que ocasionan.

Siendo una enfermedad rara, no se le sospecha, pero la clave está en los antecedentes de desplazamiento entre regiones o países de los sujetos y las características de sus esquemas de vacunación. Por ejemplo un cuadro como el descrito anteriormente en un sujeto no inmunizado que visitó recientemente a Haití o a Ecuador en donde hay brotes esporádicos, o un niño adoptado en Jordania que empieza con disnea y se le detectan membranas faríngeas, obligan a pensar en el problema. El mismo cuadro, en un vaquero que consume leche cruda, que no tiene su tarjeta de vacunación y que desarrolla el cuadro descrito, obliga a pensar en la posibilidad de que la enfermedad sea ocasionada por *Culcerans*, un patógeno animal que produce mastitis bovina y que en ocasiones se transmite al humano por consumo de leche cruda. Algunos gatos también son portadores; la variante pulmonar cursa con granulomas necrosantes, vasculitis, infiltración masiva de eosinófilos y cavidades.

El diagnóstico definitivo se hace con la determinación de la toxina por inmunoprecipitación, reacción en cadena de la polimerasa o inmunocromatografía. El tratamiento es exitoso mediante la antitoxina y antibióticos. Dado que la variante respiratoria no produce inmunidad, después del ataque deberá aplicarse toxoide.

La variante cutánea, curiosamente, sí despierta una respuesta inmune eficaz, es prevalente en algunas zonas de Asia y puede ocasionar la variedad faríngea, como ha sucedido en algún grupo de alcohólicos. La lesión es difícil de tratar ya que se presenta como un cráter redondo, de bordes elevados y cubierto por una membrana dura, azul grisácea; suele persistir por meses o incluso años. Algunas veces se localiza en los genitales.

La faringitis por *Neisseria gonorrhoeae*, se transmite por medio de sexo oral y son más frecuentes en hombres que tienen sexo con hombres (15%), en algunos de estos grupos es incluso más frecuente que la infección genital. Se caracteriza por faringitis y amigdalitis, dolor de garganta, faringe eritematosa, en ocasiones un exudado gris amarillento con adenopatía cervical, gingivitis y glositis. Ante un caso sospechoso, además del manejo de la infección gonocócica, es conveniente el tratamiento concomitante para Chlamydia.

La *mononucleosis infecciosa* está originada por el virus de Epstein-Barr. En los niños suele ser asintomática, pero en los adolescentes y adultos jóvenes es más florida, caracterizándose por un periodo prodrómico de dos a cinco días con escalofríos, sudoraciones, febrícula y malestar general, seguida de dolor faríngeo, fiebre de hasta 40° C y linfadenopatía cervical posterior bilateral, que también puede afectar a las ingles y axilas. Entre el 10% y el 15% cursan con hepatomegalia y el 50% con esplenomegalia. El 10% de los pacientes presentan rash, pero la administración de penicilina o amoxicilina ocasionan una erupción máculopapular y prurito hasta en el 90% de los pacientes. Se asocia a amigdalitis entre el 70% y el 90% de los casos, sin embargo en pacientes mayores los problemas faríngeos suelen ser mínimos o inexistentes, predominando en ellos la llamada presentación tifoídica, con alteraciones hepáticas. La leucocitosis con el 60% o el 70% de linfocitosis y la trombocitopenia, aunque siempre existen, la mayoría de las veces son poco graves, pero en ocasiones la plaquetopenia llega a ser preocupante.

A los pocos días después de la *infección inicial por VIH*, entre el 50% y el 90 % de los pacientes presentan una serie de síntomas que se ha denominado "*síndrome*

retroviral agudo” el cual se caracteriza por fiebre, dolor faríngeo, linfadenopatía, rash máculopapular, mialgias, artralgias y úlceras macocutáneas en la boca se presentan en los labios, el piso de la boca y a veces en las amígdalas, el paladar blando y la úvula.

La *epiglottitis* es un proceso inflamatorio de la epiglottis y las estructuras vecinas que puede llevar a la obstrucción aguda de la vía aérea e incluso a la muerte. Se presenta más frecuentemente en niños entre los dos y los cuatro años de edad y ha estado muy asociada a *Haemophilus influenzae* tipo B, aunque ahora tiende a ser menos frecuente dados los nuevos esquemas de vacunación, sin embargo ello **no implica** que ya no se presenten casos por esta bacteria. Otros patógenos son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, estreptococo beta hemolítico y algunas otras bacterias, virus e incluso hongos. El diagnóstico se efectúa con la adecuada y cuidadosa exploración de la orofaringe y del área suprafaríngea con visualización de la epiglottis que se encontrará eritematosa e inflamada. La prioridad es asegurar la vía aérea y la administración de antibióticos, el empleo de esteroides se ha vuelto más o menos rutinario. Dada la evidencia de que aún en niños vacunados se llegan a presentar casos por *H influenzae*, es conveniente la administración profiláctica postexposición de rifampicina a todos los miembros de la casa, sobre todo si existe un niño menor de 12 meses que no haya sido vacunado.

Las **infecciones de las glándulas salivales**, pueden ser básicamente de origen viral, supurativas y granulomatosas. Como es fácil de comprender, es vital establecer el origen de la inflamación para poder indicar el tratamiento adecuado. La infección se puede originar por inoculación local, infección sistémica (paperas) o a consecuencia de siembra hematógena. Un factor predisponente es la oclusión del drenaje salival (sialolitiasis); otros que le favorecen son la deshidratación, mala higiene dental, trauma oral, xerostomía, obstrucción de los conductos, algunos medicamentos (anticolinérgicos, antihistamínicos), diabetes mellitus, mala nutrición, neoplasias de la cavidad oral, traqueostomía e inmunosupresión.

Las **infecciones virales** generalmente ocurren por la adquisición exógena de alguno de los virus patógenos, que llega a las glándulas por vía hematógena; también se ha demostrado la posibilidad de que arriben al parénquima por migración retrógrada a través del conducto. En muchas ocasiones la presencia del virus en el tejido glandular es asintomática, pasando los virus de la sangre a la saliva sin datos locales, como sucede en los casos de rabia, hepatitis, influenza y poliomielitis, que se transmiten por la saliva.

Las **paperas** son una infección sistémica que se presenta más comúnmente con la hinchazón de una o ambas parótidas. Se originan por un virus que pertenece a los *Paramyxoviridae*, entre los que se encuentran el del sarampión, los parainfluenza y los sincitiales de las vías respiratorias; todos se diseminan por vía respiratoria y son extremadamente contagiosos.

Algunos casos de infección por el virus responsable son asintomáticos (20%) y la enfermedad es más contagiosa entre tres días antes y cuatro después de que inicien los síntomas. La parotiditis es el dato clínico más relevante, asociándose a menudo con compromiso de las glándulas submaxilares y sublinguales, así como adenitis

sublingual y edema preesternal. En el cenit de la parotiditis el paciente presenta trismo, dificultad para hablar o para masticar. Otras complicaciones además de la parotiditis, son la orquitis, (20%-50%), la meningitis aséptica (15%) y más rara vez pancreatitis, sordera, oforitis, artritis y nefritis.

La confirmación por medio del laboratorio es obligada si se trata de identificar un brote epidémico, sin embargo la mayoría de las veces se hace clínicamente de existir el compromiso de las glándulas salivales. En casos sin causa aparente de pancreatitis u orquitis, en que se sospeche esta patología, se puede confirmar la etiología viral por medio de la demostración serológica de la IgM de las paperas o un incremento importante (>4) de la IgG durante los primeros cinco de días del problema. En casos de brotes se requiere el aislamiento del virus y la identificación de su ADN siendo para este efecto, muy útiles las muestras de saliva o de la orina.

El diagnóstico diferencial se hace con infecciones por virus para influenza tipo 3, coxsackie, influenza A, Epstein-Barr y VIH. Algunas bacterias como *Staphylococcus aureus*, los estreptococos y algunos anaerobios como las especies *Peptostreptococcus* y *Prevotella* y rara vez algunas Gram negativas, llegan a producir cuadros de parotiditis supurativa. También se deben tener en mente algunos problemas no infecciosos como la sarcoidosis, uremia, diabetes y síndrome de Sjögren. Cuando es unilateral habrá que pensar también en un quiste un tumor u obstrucción del conducto por un cálculo o estenosis.

Las paperas son una enfermedad de **notificación obligatoria**. La vacuna triple sarampión-rubéola-paperas es muy efectiva y **no** produce autismo ni enfermedad intestinal, sin embargo aún se reportan brotes muy importantes como el ocurrido en el Reino Unido en 2004-5 con más de 56,000 casos en personas entre los 15 y 26 años de edad.

La **infección por VIH** de las glándulas salivales mayores puede producir sarcoma de Kaposi y crecimiento por linfoma o por linfoproliferación, lo que ocasiona la llamada **Enfermedad Salival por HIV (ES-HIV)**. A veces es la manifestación inicial de la enfermedad y desde luego se llega a presentar en todas las etapas. La parótida es la más afectada y se han encontrado bajas concentraciones de VIH en la saliva. Se identifican nódulos peri e intraparotídeos con hiperplasia folicular semejante a la linfadenopatía asociada a esta infección en otras partes del cuerpo. También se encuentran nódulos que contienen estructuras epiteliales salivales y quistes con paredes cubiertas de epitelio. En algunas ocasiones la infiltración linfoide cursa con dilatación quística de los conductos, quizás esta sea la explicación para la aparición de los quistes epiteliales. A menudo los pacientes refieren el crecimiento no doloroso de una o más glándulas. La disminución de la secreción salival ocasiona resequeidad excesiva de la boca (xerostomía), lo que hace que se confunda con el síndrome de Sjögren ocasionado que se describa otra patología salival relacionada a VIH conocida como el “síndrome de linfocitosis infiltrativa” que se caracteriza por presencia persistente de linfocitosis CD8 e infiltración linfocítica visceral de CD8 predominante en las glándulas salivales, pulmones, intersticio renal y tubo digestivo. En la TAC y la R MN se encuentran múltiples quistes. El diagnóstico se efectúa, además de la imagenología, por medio de biopsia por aspiración.

La *parotiditis supurativa* se ocasiona por una gran variedad de microorganismos, sin embargo el *S aureus* es con mucho el patógeno más común, sin embargo los estreptococos también se llegan a aislar. Los bacilos Gram—igualmente juegan su parte sobre todo, en neonatos o infantes hospitalizados muy debilitados. Los anaerobios son excepcionales, aunque se han reportado casos de vez en cuando. Los cuadros ocasionalmente son de repetición y en ellos siempre habrá que pensar de primera instancia en *Streptococcus* spp. La mayoría son uniglandulares y un signo clínico muy típico es el “ordeñar” material purulento del conducto glandular al ejercer una muy discreta presión sobre la glándula afectada. La tinción de Gram confirma el origen bacteriano pero pueden ser por aerobios o anaerobios, además de existir la posibilidad de que estén presentes hongos o micobacterias, por lo que el estudio microbiológico debe ser completo ya que de ello depende en buena medida la decisión terapéutica y el éxito de la misma. La TAC es extraordinariamente útil para ayudar al diagnóstico, el US también es útil y en ocasiones los RX convencionales muestran cálculos; el cirujano deberá recordar que si bien la sialografía es útil para determinar si existe o no problema ductal, esta **nunca** deberá realizarse en la etapa aguda.

El diagnóstico diferencial se deberá hacer con patologías que tienen un origen extraglandular, o que siendo intrínsecas de la misma, no son de naturaleza infecciosa. Dentro del primer grupo, se incluye linfoma, linfangitis, adenitis cervical, otitis externa, absceso dental, actinomicosis extraglandular e infección por anaerobios de la cavidad oral. Entre las segundas que son intrínsecas y por lo tanto afectan directamente a su parénquima, se encuentran, enfermedad colágena vascular, fibrosis quística, alcoholismo, diabetes, gota, uremia, sarcoidosis, síndrome de displasia ectodérmica, sialolitiasis, tumores benignos y malignos, intoxicación por metales y problemas relacionados con algunas drogas.

Este problema, que llega a ser grave, se trata de entrada con antibióticos parenterales de amplio espectro, pudiéndose modificar más tarde, de acuerdo a los resultados de los exámenes bacteriológicos. Otras medidas que coadyuvan al manejo son, el masaje discreto de la glándula afectada, la administración de gotas de limón o caramelos (sialogogos) siempre y cuando no exista evidencia de obstrucción, antipiréticos y desde luego las medidas generales consideradas apropiadas para cada caso. Aunque afortunadamente, ahora son raros los abscesos, cuando no se resuelven con el manejo médico, deberán ser drenados quirúrgicamente. Es conveniente que la incisión sea amplia y en particular sobre la parótida, la apertura de la cápsula deberá hacerse transversal para proteger a las ramas del facial.

Las *enfermedades granulomatosas* de las glándulas salivales, con mucha frecuencia se producen como complicación del compromiso de la red linfática que rodea a las glándulas, sobre todo la parótida, a la que invaden de forma directa en los casos graves. A veces el crecimiento es lento e intraparenquimatoso, lo que hace sospechar una lesión maligna. También tienden a ser uniglandulares.

Las infecciones por *micobacterias*, pueden ser tuberculosas y no tuberculosas (MNT). Las ocasionadas por *M tuberculosis* son bastante raras. En general afecta a niños mayores y adultos. Es posible que se dé como una extensión de un foco amigdalino o que e ingrese a la glándula a través del conducto. La contaminación

secundaria se da por vía hematogena o linfática de un foco pulmonar. La presentación clínica puede ser a manera de una infección aguda o bien como un problema crónico, de crecimiento lento y sin mucha reacción inflamatoria lo que hace que se endurezca la glándula y semeje una lesión maligna, rara vez compromete al nervio facial. La TAC es muy útil para orientar hacia el diagnóstico, la biopsia con aguja fina (BAF) la confirma, primero porque se puede identificar organismos ácido-alcohol resistentes y permite obtener una muestra para la confirmación por medio del cultivo, segundo porque se puede apreciar histológicamente la inflamación granulomatosa y los histiocitos epiteloideos. La prueba de PPD suele ser positiva. Los RX pueden demostrar calcificaciones en sitios anatómicos alejados del trayecto del conducto. El manejo es a base de antibióticos específicos.

Más del 90% de las infecciones cervicofaciales en niños son por MNT, sobre todo en menores de cinco años. Las bacterias más aisladas son *M kansasii*, *M scrofulaceum* y *M avium-intracellulare*. Se cree que la puerta de entrada es la boca y quizá el sitio primario se localice en las amígdalas. Generalmente se presenta como una masa de crecimiento más o menos rápido, dura, que puede percibirse adherida a la piel y que evidentemente entra al proceso de diagnóstico diferencial para lesiones en esta localización. El diagnóstico se puede hacer por medio de la BAAF (aunque puede ocasionarse una fístula); parece ser que en un futuro inmediato se contará con técnicas confiables para la detección de antígenos específicos de MNT. El cultivo no es muy confiable, tarda hasta seis semanas y no siempre se logra el crecimiento. El tratamiento médico de inicio es a base de claritromicina por un periodo más o menos largo, también se han empleado azitromicina y rifabutina. En ocasiones ante la nula respuesta habrá que efectuar la extirpación de la glándula afectada.

La *actinomycosis*, la *enfermedad por arañón de gato* (*Bartonella henselae*) y la *toxoplasmosis* (*Toxoplasma gondii*), son otras enfermedades granulomatosas que afectan a las glándulas salivales. En general no son padecimientos sistémicos comunes y la localización glandular es aún más rara. Las alteraciones histológicas son semejantes a las que ocasionan en otros sitios. El reto es efectuar el diagnóstico de la enfermedad y determinar si el compromiso glandular es por ello y no por una lesión maligna.

Existen otras enfermedades inflamatorias de las glándulas salivales que **no son de naturaleza infecciosa**

La *sarcoidosis* es una enfermedad granulomatosa crónica multisistémica que **no** es de origen infeccioso. Su etiología es desconocida y la lesión que le caracteriza es la llamada “reacción sarcoidomatosa” que resulta del acúmulo de linfocitos T (memoria) CD45RO+ y muchos macrófagos activados. Estas células liberan citoquinas predominantemente TH1 dentro de las que se incluye interferón- γ , interleucinas 2, 12 y 15 y factor α de necrosis tumoral. Se ha propuesto que la formación del granuloma obedece a la acumulación de las citoquinas, que actúan como un imán químico hacia un área de inflamación ocasionada por un estímulo desconocido; aún no queda claro porque persiste la formación del mismo. Se trata de un granuloma *no caseoso* de células epiteloideas y aunque se localizan en todos los órganos, los granulomas se encuentran con más frecuencia en los pulmones. La enfermedad predomina en mujeres entre los 20 y los 40 años de edad.

La realidad es que se sabe poco sobre su etiología y patogénesis, lo que es peor, a veces dado lo peculiar de los síntomas, tarda en promedio hasta 6 meses en llegarse al diagnóstico. La biopsia de glándulas salivales menores permite efectuarlo, no sólo en casos con lesiones glandulares sino en los casos de afectación en otros sitios.

El *síndrome de Sjögren* (1899-1989) (SS), es la enfermedad autoinmune más común en los adultos, sin embargo a veces pasa desapercibida porque sus síntomas no son muy obvios. Afecta a las glándulas **exócrinas**, aunque la mayoría de las veces, se detecta el problema por hipofunción de las lagrimales y las salivales, presentándose los enfermos con “ojos secos” (xerofthalmia [Gr. *xēros* = seco]) y xerostomía. Cursa con la producción sistémica de autoanticuerpos a las partículas SS-A/Ro y SS-B/La de las ribonucleoproteínas. El compromiso de otras glándulas, se manifiesta por tos seca, dispareunia (resequedad vaginal) y problemas digestivos (insuficiencia pancreática), piel reseca (xerosis) pero en general el diagnóstico se efectúa en base a las manifestaciones óculo-orales. Se considera que hasta el 8.8% de los portadores de SS tienen deficiencia de vitamina B12.

Se puede presentar como **secundario** cuando se relaciona a alteraciones autoinmunes como la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, polimiositis, lupus eritematoso diseminado, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria, tiroiditis (Hashimoto) y cirrosis biliar primaria, entre otras. No es rara su asociación a una enfermedad de naturaleza inmune como la de injerto contra huésped y el síndrome de linfocitosis infiltrativa. Cuando es exclusivo de las glándulas exócrinas, se le considera **primario**.

Es mucho más frecuente en mujeres, a grado tal que se piensa que hasta el 2% de ellas lo padecen o lo padecerán sobre todo después de los 60 años. La *xerostomía* se manifiesta principalmente como es de imaginarse, ¡por la inhabilidad para escupir!, ronquera, ardor bucal, intolerancia a comida condimentada y dificultad para masticar y deglutir. La mucosa oral esta reseca, pegajosa lo que incluso dificulta la dicción; el piso de la boca “no se encharca” con saliva, la mucosa lingual está atrófica, incluyendo a las papilas y existe crecimiento de *Candida albicans*. Llega a ser tan considerable la resequedad de la faringe y el esófago, que los enfermos refieren disfagia; se dentadura acompaña de múltiples caries dentales.

Las glándulas salivales están hipertróficas aunque no necesariamente afectadas de manera simétrica; a la expresión de las mismas sólo se obtiene saliva escasa, espesa y turbia. En la mayoría de los casos, la sialografía demuestra ectasia ductal y en la biopsia de cualquier glándula salival se demuestran autoanticuerpos, los que también se detectan por ELISA. La biopsia de las glándulas accesorias en la mucosa labial es fácil de obtener y se demuestra en ellas sialoadenitis focal crónica con un infiltrado linfocítico, así como agregados focales de mononucleares que muchas veces sustituyen a los acinos. En las biopsias de piel se pueden demostrar lesiones serias de las fibras nerviosas pequeñas lo que explica la neuropatía que aqueja a muchos enfermos. El manejo es sintomático con el objetivo primordial de evitar el daño irreparable a la córnea y a los dientes, así como prevenir el crecimiento de los hongos. Esto se logra mediante la estimulación de las glándulas por medio de sialogogos locales y la administración de un agonista muscarínico-colinérgico

como la pilocarpina, la cual es muy útil, pero que desgraciadamente tiene efectos colaterales como enrojecimiento, sudoración y poliuria. El manejo dental es indispensable mediante la aplicación periódica de fluoro y la reparación oportuna de las caries. Lógicamente se deberán atender la querato-conjuntivitis con lágrimas artificiales y en su caso parches oculares para tratar úlceras corneales.

La *sialoadenitis crónica* es relativamente rara, se caracterizan por el aumento recurrente del volumen glandular el cual tiene una dureza peculiar. La evaluación con TAC, RX convencionales y sialografía es muy útil, ya que si se demuestra que no hay obstrucción ductal, se debe efectuar biopsia, estudios reumatológicos y análisis de la saliva. En ocasiones se resuelve con la instilación de penicilina o solución salina a través del conducto. En caso de daño ductal sin sialolito, se puede dilatar el conducto, efectuar una sialoducto-plastia y emplear antibióticos. Dado que estas glándulas tienen una buena capacidad intrínseca de regeneración, las medidas conservadoras deberán agotarse antes de decidir extirparle.

Se ha descrito la hinchazón de las glándulas salivales después de la anestesia general. A este cuadro se le conoce como *“paperas de la anestesia”* y las glándulas más afectadas son las parótidas y las submaxilares. No se sabe qué produce esta *sialo-adenopatía*, pero parece ser que se relaciona a la retención de secreciones salival por bloqueo de los conductos en lo que puede intervenir la deshidratación. La estimulación parasimpática durante la intubación traqueal, quizás ocasione vasodilatación de la parótida y aumento de volumen, lo que probablemente sea agravado por la posición de la cabeza durante la cirugía, en la que también podría pasar desapercibida la presión de la cara contra la mesa de operaciones. El advenimiento de la máscara laríngea para anestésias generales, se ha asociado al compromiso de las glándulas sublinguales las cuales se tornan además de agrandadas, ¡tan dolorosas! que el simple contacto con la lengua, despierta dolor extremo a grado tal que el enfermo se eleva la lengua con los dedos o una cuchara. En resumen, se trata de un problema benigno, que se resuelve espontáneamente pero que sin duda preocupa al equipo médico, impresiona al paciente e inquieta a su familia. La hidratación adecuada y la colocación de compresas calientes ayudan a resolver la situación; quizás se justifique la administración de antibióticos, sobre todo si se percibe alguna crepitación sobre la zona. La aplicación de spray de lidocaína podría ser útil para aliviar el dolor de las glándulas sublinguales. Habitualmente se resuelve antes de las 24 hs.

Laringe.

Existen algunas pocas personas, que no se vuelven más interesantes cuando paran de hablar” Lowry M (1909-1957).

Sin duda para la práctica de la cirugía, el manejo de las vías aéreas, y en particular, la laringe es vital. En casos de trauma, el aseguramiento inicial de la vía aérea es uno de los pilares fundamentales del manejo adecuado; en casos de procedimientos aún menores de cirugía general, siempre existe la preocupación por una adecuada ventilación e incluso la administración de medicamentos preocupa la posibilidad de la súbita oclusión de la glotis por alguna reacción alérgica.

En muchas ocasiones, la laringe es una “víctima” pasiva de patología cervical como son las infecciones profundas del cuello, los abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos, la goma sifilítica y la tabes dorsalis, los cuerpos extraños en el esófago (en la propia glotis), tumores intrínsecos, metástasis, lesiones neurológicas, problemas tiroideos y lesiones de los nervios recurrentes.

El *espasmo laríngeo* (EL) es consecuencia de la actividad aductora de las cuerdas vocales lo que lleva a la obstrucción del flujo aéreo. Las causas del EL son múltiples; desde luego son relativamente comunes en las salas de operaciones, sobre todo durante las maniobras de intubación o extubación endotraqueal y con la administración de algunos anestésicos. El reflujo gastroesofágico (RGE) ocasiona el llamado EL nocturno, alguna gota de vinagre lo genera de forma súbita e intensa durante la ingesta de ensaladas, lo lleva a confundirle con un cuadro semejante al de atragantamiento y a realizar la consecuente maniobra de Heimlich (1920-) que desde luego no es necesaria.

Se llama *disfunción de las cuerdas vocales* (DCV) a la aducción paradójica de las cuerdas, cuando normalmente deberían estar abiertas, ya sea durante la inspiración o espiración. Desgraciadamente se le ha confundido con asma, lo que ocasiona intubación y administración de medicamentos innecesarios en muchos enfermos. Afecta hasta un 3% de la población general, pero la literatura tiende a considerarle más frecuente en mujeres jóvenes. Su etiología se desconoce, pero se ha asociado al deporte, reflujo gastroesofágico (RGE), escurrimiento nasal posterior, rinitis alérgica e inhalación de irritantes. El error diagnóstico más frecuente es considerarle como broncoespasmo posejercicio. Se le ha estimado de origen psicogénico, por mucho tiempo, por lo que no es infrecuente describir estos cuadros como “asma histérica”. Sin embargo ahora sabemos, sin duda, que las cuerdas vocales entran en aducción paradójica permaneciendo abierta la hendidura glótica posterior y que podría deberse a distonía focal, lo que obliga a tener en mente la posibilidad de problemas neurogénicos.

Se denominan distonías en general a un grupo de desórdenes del movimiento muscular, que son involuntarios y están generalmente caracterizados por contracciones anormales. Pueden ser primarias (idiopáticas) o secundarias, relacionadas a trauma, infección, medicaciones o problemas neuromusculares subyacentes. Suelen ser de aparición temprana o tardía en relación a la edad, de acuerdo a las alteraciones musculares, son focales, multifocales o generalizadas.

Las que afectan a la laringe, ocasionan la *tonicidad alterada de las cuerdas vocales* a lo que se denomina **distonía laríngea**, que resulta en alteraciones de la voz secundarias a la apertura o cierre excesivo de la glotis ya sea durante la fonación o respiración. Se clasifican en las de naturaleza **aductora**, **abductora**, mixta y la distonía aductora de la respiración laríngea. No se sabe su etiología, aunque se han postulado tanto la teoría psicogénica como neurológica. Hasta el momento no existen ni pruebas específicas ni datos clínicos o síntomas que permitan confirmar el diagnóstico aunque suele ser típica la “ronquera nerviosa”. Se suele asociar a distonía en otros sitios como bléfaroespasma, tortícolis o calambres del escritor.

La laringoscopia flexible es el método de elección para su evaluación. No hay tratamiento 100% adecuado, habiéndose empleado terapia del lenguaje, manejo

psicológico, acupuntura, medicina alternativa e incluso inyección con lidocaina del nervio laríngeo recurrente o extirpación del mismo. La introducción de la toxina del botulismo como un agente terapéutico, ha hecho que actualmente el manejo de elección sea su aplicación intramuscular en los músculos laríngeos comprometidos.

Nervios laríngeos. (NL)

Es obvio que la laringe está involucrada en la deglución, respiración, fonación y desde luego que es indispensable para toser. Todas esas funciones dependen de la inervación adecuada que como ya se ha señalado está proporcionada los llamados ***nervios laríngeos*** (NL), a saber el superior (NLS) y el inferior (recurrente) NLr).

El inferior ha recibido “la tajada del león” en lo que se refiere a mención, descripción y estudio. Sin embargo el NLS se hizo famoso cuando la célebre intérprete del Rigoletto de Verdi (1813-1901), Amelita Galli-Curci (1882-1963) al parecer terminó su carrera como soprano en 1935, cuando durante una tiroidectomía se le lesionó quirúrgicamente el NLS. Lo más probable es que eso sea sólo un mito, pero lo que sí es una realidad, es que el nervio está expuesto a lesiones desde la fosa yugular en la base del cráneo, por su paso por dentro de las arterias carótidas interna y externa, hasta la laringe a la que llega dividido en una rama externa y una interna.

La rama externa (rexNLS) corre por fuera del constrictor inferior de la faringe (CIF) para entrar al músculo cricotiroideo, desprendiendo en todo su trayecto, ramas hacia ese CIF y a otros músculos extrínsecos. Entre el 42% y el 60% de las disecciones en cadáver, ubican a esta rama externa a más de un centímetro por arriba de la arteria tiroidea superior sobre el polo superior del tiroides, el resto están a menos de un centímetro por arriba o por debajo de dicha arteria. Frecuentemente acaba anastomosándose con ramitas del NLr.

La rama inferior (riNLS), atraviesa a la membrana tirohioidea junto con la arteria tiroidea superior y se ramifica en la mucosa laríngea, inervando a la que cubre a epiglotis, a los pliegues ariepiglóticos, a las cuerdas vocales falsas y verdaderas, al ventrículo y al recubrimiento de los cartílagos aritenoides.

El NLS y sus ramas están en riesgo de ser lesionados durante la tiroidectomía, disección radical de cuello, miotomía cricofaríngea, abordaje anterior de la columna cervical, endarterectomía carotídea y laringectomía supraglótica. Dada la amplia distribución y la inervación mucosa y muscular que proporciona, las manifestaciones clínicas del daño, son muy variadas y hasta el momento poco precisas. Se aceptan cambios de la voz, fatiga al hablar, problemas para cantar (notas altas), limitaciones en el tono y quizá disminución del reflejo tusígeno. Hasta el momento en realidad es muy difícil puntualizar cuando un paciente tiene problemas vocales, por lesión específica de este nervio. El mejor manejo, por lo menos de inicio, es la terapia de voz; algunas veces se decide la reinervación por medios quirúrgicos, pero esta decisión debe ser muy meditada, ante la posibilidad de ocasionar daños no existentes, tratando de resolver síntomas que no pueden ser atribuidos en su totalidad a daño nervioso.

El **NLIr** está conformado por axones mielinizados que están agrupados dentro del nervio vago. A su salida en la fosa yugular, pueden ser infiltrados por lesiones tumorales, sin que se afecte el resto del neumogástrico.

Precisamente el vago izquierdo sigue a la arteria carótida hacia el mediastino y pasa por delante del cayado de la aorta en donde se desprende el **NLIr** para darle la vuelta y ascender en la canaladura tráqueoesofágica, en esta zona está irrigado por la arteria broncoesofágica anterior. En total tiene una longitud de unos 12 cm lo que por cierto en disecciones mediastinales izquierdas lo hace mucho más vulnerable. Se aproxima a la laringe en un plano de 4.5° ó 45° en relación al plano sagital.

El vago derecho también desciende con la carótida común, pero el **NLIr** de ese lado de desprende a la altura de la subclavia y asciende pegado a la pleura para llegar a la canaladura tráqueoesofágica, detrás de la carótida común, a la altura de la articulación cricotiroides, aproximándose a la laringe en un ángulo de 25° en relación al plano sagital; su longitud total es de entre 5 y 6 cm. En raras ocasiones, cuando se asocia a una posición retroesofágica de la arteria subclavia derecha, el nervio derecho, **no** es recurrente ya que se desprende directamente del X par a la altura del lóbulo tiroideo, por lo que está en más riesgo de lesión quirúrgica. Su relación con la arteria tiroidea inferior, es muy variable.

Los **NLIr** entran en la laringe por debajo del CIF en donde se divide en una rama motora y otra sensorial, aunque con alguna frecuencia se dividen *antes* de entrar. El 25% del total de las ramas motoras está dedicado a inervar al músculo cricoaritenoides posterior lo que "*habla*" de la importancia de la abducción de la cuerda vocal. La tráquea, el esófago y el seno piriforme, reciben su inervación sensorial a partir de estos nervios, que están irrigados, en su porción cervical, por la arteria tiroidea inferior y por los mismos vasos que irrigan a la tráquea y al esófago.

Tradicionalmente, la etiología de las lesiones de los **NLIr** se han dividido en tres tercios, una tercera parte son lesiones quirúrgicas (traumático), otra 33% se debe a tumores y en un tercio no hay explicación clara (idiopático). Entre todas se incluyen problemas vasculares, infecciones por virus o bacterias, tiroiditis, abscesos tiroideos, acción de drogas neurotóxicas, tumores y desde luego trauma (quirúrgico o violento). Hay que tener miedo al uso indiscriminado del electrocauterio, a la colocación a ciegas de pinzas hemostáticas, a las maniobras quirúrgicas atrevidas o a un cirujano que de vanaglorie de operar muy rápido. La hiperextensión en el abordaje vertebral anterior se asocia con alguna frecuencia a este problema sobre todo cuando se entra por el lado derecho. El empleo de grandes presiones en los manguitos de los tubos endotraqueales puede comprimir la rama anterior entre el globo de la cánula y los cartílagos aritenoides y tiroides y se debe diferenciar de la dislocación del aritenoides, la mayoría se recuperan espontáneamente lo que a veces llega a suceder hasta seis meses después. Dicho sea de paso, la intubación prolongada puede ocasionar estenosis de la comisura posterior. El síndrome de Ortner (1865-1935) resulta de la compresión del **NLIr** izquierdo por crecimiento de la aurícula derecha, compresión de nódulos linfáticos traqueobronquiales crecidos o dilatación de la arteria pulmonar, también es conocida la ronquera asociada a los aneurismas del cayado de la aorta por estiramiento del ligamento arterioso y

compresión de este nervio recurrente. No es rara su lesión durante la lobectomía pulmonar o cirugía sobre el esófago torácico o la tráquea.

Antes de considerar como idiopática a una lesión de los nervios recurrentes, debe descartarse la posibilidad de una neoplasia maligna. La radioterapia causa daño de los pares craneales y en relación al vago, parálisis vocal, la cual llega a presentarse hasta cinco años después de su aplicación

Los tumores de crecimiento lento, pueden infiltrar o rodear totalmente al nervio, lo que da tiempo a “una adaptación” a la parálisis a grado tal que aún con la cuerda vocal totalmente inmóvil, hay pocos datos que evidencien el problema, lo que no sucede si se secciona súbitamente.

Es relativamente frecuente que después de la cirugía de la base de cráneo, exista neuropatía de los pares craneales. Las resecciones del vago, difieren de las lesiones de los NLIr por los síntomas ya que en los primeros existe también pérdida de la sensación laríngea e hipofaríngea y ausencia de la función esfinteriana del paladar, lo que ocasiona disfagia y aumenta considerablemente el riesgo de aspiración. No es infrecuente la neuropatía del neumogástrico después de la extirpación de paragangliomas vagales, los neurilemomas también pueden ocasionar parálisis vocal, aunque en ellos, dado que son de crecimiento lento, puede existir compensación y pasar desapercibida clínicamente la parálisis de la cuerda vocal ipsilateral, sin embargo en otras ocasiones, a pesar de la integridad macroscópica del décimo par, la parálisis de la cuerda es completa y desde luego sintomática.

La intoxicación con plomo, arsénico y alcohol, pueden causar parálisis vocal de origen central. Entre los medicamentos con que más se han asociado al problema se encuentran algunas drogas como la vincristina/vinblastina, cuadro que mejora varias semanas después de suspenderles. Los compuestos órgano-fosforados también generan problemas similares.

La diabetes, el empleo de yodo radiactivo para la destrucción de la tiroides, la estimulación vagal para controlar crisis convulsivas, la trombosis de la vena yugular y la colocaciones de catéteres venosos centrales, son parte de un cuarto grupo de lesiones de los NLIr al que podríamos denominar *misceláneo*.

El estándar de oro para determinar si los cambios de la voz se deben o no a lesión de un nervio recurrente, es la electromiografía. Los nervios laríngeos, particularmente los recurrentes, son muy sensibles a la manipulación, el cirujano debe recordar que “lo mejor es no tocarlos” ya que la simple manipulación les puede lesionar y ocasionar cambios de voz.

A pesar de que se han diseñado varias técnicas quirúrgicas para intentar la reinervación de la laringe, lo mejor es no tener que recurrir a ello, por lo que recomendación es que el cirujano disfrute de una disección quirúrgica fina y cuidadosa con lo que conservará la función de los “recurrentes” y su tranquilidad personal.

Alteraciones funcionales.

El *síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño* (SAHOS), se caracteriza por “episodios repetidos de reducción del flujo aéreo ocasionados por colapso de las vías aéreas superiores durante el sueño. Actualmente se cree que ocurre una

disminución del diámetro durante el descanso, resultante de la reducción en la actividad tónica de la musculatura faríngea con pérdida de mecanismo dilatador compensatorio, lo que resulta en incapacidad para mantener la estabilidad de la vía aérea por medio de una faringe que se ha vuelto vulnerable por alteración en su tamaño, configuración o longitud. Es posible que estos trastornos se ocasionen por aumento de grasa perifaríngea, lengua prominente, paladar alargado, pero sobre todo por engrosamiento de las paredes laterales de la faringe, lo que produce que las vías aéreas, en los enfermos con apnea patológica, se dirijan en sentido anteroposterior, con lo que colocan en desventaja mecánica en relación a los músculos faríngeos dilatadores, que normalmente tienen una orientación lateral. A esto se suman otros problemas predisponentes como la obesidad, el tabaquismo, la congestión nasal y la ingesta antes de acostarse de sedantes, hipnóticos o alcohol, ya que todos ellos disminuyen la actividad dilatadora de la faringe lo que se agrava por simple efecto de la gravedad durante la posición supina (de espalda) que coloca en retroposición, a la lengua y del paladar blando.

La estrechez clínica, se presenta con mucho más frecuencia detrás de la úvula y el paladar blando (o velo farínge), de la lengua o en ambos sitios. A medida que avanza la obstrucción, los episodios aumentan lo que lleva a la hipercapnia e hipoxia por la ventilación insuficiente. Estos “quimoestímulos” aumentan paulatinamente el esfuerzo ventilatorio, hasta que despiertan al enfermo con lo que se reestablece momentáneamente la efectividad de la ventilación, que quizás no sea del todo benéfico ya que ocasiona un exceso de flujo aéreo, con lo que se aumenta la inestabilidad respiratoria. Todo ello repercute en problemas de índole social, cardiovascular, metabólica e incluso genera problemas perioperatorios.

Además de medidas generales como el bajar de peso, dejar de fumar y suspender medicamentos de riesgo, se han recomendado algunos aparatos para impedir que la mandíbula y la lengua se desplacen durante el sueño, existe en ocasiones la necesidad de efectuar traqueostomía, plastia de la úvula, del paladar y la faringe, la ablación de la úvula, del paladar blando, de la base de la lengua y los cornetes. La osteotomía mandibular, el avance maxilomandibular e incluso la cirugía bariátrica son recursos que coadyuvan a resolver algunos casos complejos.

Actualmente el 75% de las amigdalectomías en los mayores de 15 años, se efectúan para la obstrucción que ocasionan las propias amígdalas y adenoides ya que en este grupo de edad son la principal causa de SAHOS; en otra épocas las indicaciones eran faringoamigdalitis de repetición, ser portador de estreptococos, abscesos amigdalinos frecuentes, halitosis y sospecha de neoplasia.

La *disfagia* (Gr. *dys* = dificultad + *plagia* = comer) se caracteriza por el paso anormal del bolo alimenticio de la boca hacia el estómago. Puede ser de origen oral, faríngeo o esofágico, el paciente se queja de que la comida no pasa o que se ator y **no** es dolorosa, la odinofagia (Gr. *odyno* = dolor) si lo es y no hay que confundirlos. Lo que produce la odinofagia, es la pérdida de la continuidad de la mucosa oral lo que puede suceder por quemaduras térmicas, cáusticas o por radiaciones, infecciones con candida, citomegalovirus o herpes y la acción local de varios medicamentos como tetraciclinas y sus derivados, AINES, suplementos de hierro y anticolinérgicos. La esofagitis por pastilla “atorada” se debe sospechar en

pacientes con síntomas y que tienen indicada medicación para “antes de acostarse”. La odinofagia en presencia de una lesión tumoral significa que ésta se ha ulcerado

La *sensación* de tener una “bola” (globus) en la garganta es más frecuente que la disfagia, no interfiere con la deglución y nunca se debe hacer ese diagnóstico sin haber descartado cuidadosamente que no existe alguna lesión en la faringe, la laringe o el cuello ya que se considera más como un síntoma de origen psicogénico.

La *disfagia orofaríngea* (DOF) o disfagia de transferencia se ocasiona por la disfunción del mecanismo de la deglución. Existen algunas variantes, como son el retraso en empezar a “tragar”, aspiración de la ingesta, regurgitación nasofaríngea o residuo postrago. Los accidentes vasculares cerebrales son causa frecuente de DOF, cursan con gran morbilidad e incluso mortalidad, además con frecuencia es un complemento de enfermedades neurológicas, metabólicas, miopáticas o síndromes infecciosos, situaciones todas que se complican por ella, ya que ocasiona deshidratación, desnutrición, ahogamiento, aspiración e incluso muerte súbita por lo que a todos los pacientes habrá que estudiarles con cuidado ya que se trata de un problema muy serio que requiere de manejo multidisciplinario. Básicamente toda la función muscular está trastornada como sucede en la enfermedad de Parkinson en la cual se presenta tremor lingual y pierde su fuerza de propulsión, babeo y escurrimiento de la comida por mala función de la musculatura labial y facial, regurgitación nasal, varios intentos para deglutir un bolo “atorado”, tos y sensación de ahogamiento.

Las causas estructurales de la DOF, son la barra cricofaríngea, las membranas cervicales, los tumores orofaríngeos, osteofitos, anormalidades esqueléticas, el divertículo de Zenker y algunas malformaciones congénitas ya mencionadas (paladar hendido, divertículos y bolsas).

La *barra cricofaríngea* se encuentra entre el 5% y el 19% de los estudios dinámicos de la faringe por medio de RX y material de contraste con bario. Se muestra como una muesca persistente en la pared posterior de la faringe a la altura del tercio inferior del cartílago cricoides que se aprecia mejor en la proyección lateral, sin embargo no se distingue fácilmente por endoscopia y las biopsias muestran degeneración de las fibras musculares con fibrosis intersticial. Se ha considerado como la causa más frecuente de la DOF, sobre todo en el viejo, sin embargo con mucha frecuencia son un hallazgo accidental en pacientes asintomáticos por lo que se debe estudiar integralmente a los enfermos antes de suponer que la causa de la disfagia es la barra. El manejo tradicional ha sido por medio de la miotomía del cricofaríngeo, sin embargo la dilatación por endoscopia podría ser una alternativa en aquellos sujetos con riesgo elevado para ser sometidos a tratamiento quirúrgico, lo que no es raro ya que como se mencionó, la mayoría de los casos se presentan en personas mayores de edad.

El *divertículo de Zenker* es el más común de los relativamente raros divertículos esofágicos. Se presenta con más frecuencia entre la quinta y la octava década y el defecto que lo genera se encuentra localizado justo por encima del músculo cricofaríngeo por lo que en realidad no es estrictamente hablando, una lesión del esófago. Se considera como un divertículo por “pulsión” ocasionado por el aumento de la presión intraluminal sobre la pared que cede en algún punto débil de la misma,

formándose una hernia de mucosa a través de esa falla estructural. En este caso, la presión aumenta porque el músculo cricofaríngeo al relajarse no permite la apertura adecuada del orificio cricofaríngeo; actualmente se sabe que en estos casos histológicamente es evidente que este músculo presenta atrofia, necrosis, fibrosis e inflamación, con una relación músculo-tejido conectivo mucho más baja que en los controles. Por medio de los estudios manométricos, es posible demostrar el incremento anormal de la presión hipofaríngea la cual vuelve a lo normal después de la cirugía. El sitio que “se vence” es la ya mencionada dehiscencia de Killian a través de la cual sale la mucosa que por cierto conforma todo el espesor del divertículo, el cual no tiene pared muscular. Con ello, queda claro, que el saco mucoso no es la enfermedad, solo es la consecuencia de la alteración del cricofaríngeo.

Puede pasar desapercibido, por lo menos de inicio, pero a medida que va creciendo se acentúa la disfagia orofaríngea acompañada de regurgitación de restos de comida no digerida y saliva. La deglución llega a ser ruidosa y la halitosis es queja permanente. Suele haber regurgitación después de ingerir algo de comida, por lo que se presentan cuadros explosivos de tos, comer deja de ser placentero. Este reflujo llega a complicarse con broncoespasmo, neumonía e incluso absceso pulmonar. No se considera una patología premaligna. Los divertículos grandes a veces se presentan como masa en el cuello la cual es blanda y que “hace ruido” al comprimirla. El diagnóstico se efectúa por medio de estudios radiológicos del esófago con bario. La endoscopia es de riesgo ya que se puede perforar al introducir inadvertidamente el endoscopio hacia el saco. El tamaño dicta el tipo de operación, algunas escuelas señalan que basta con la resección de divertículos menores a dos cm; esto podría considerarse contradictorio, actualmente la mayoría de los grupos optan por la miotomía del cricofaríngeo y de acuerdo al tamaño, la fijación del divertículo o la extirpación del mismo con reparación de la mucosa engrapado transoral del divertículo.

El *síndrome de Horner* (1831-1886)

Los dientes.

Por ahí de los 28 días de vida del embrión, se inicia el desarrollo de todos los dientes de “leche” y algunos de los permanentes. La mineralización se detecta ya, a las 14 semanas de vida intrauterina. A partir de la lámina dental de ambas mandíbulas, se originan los llamados brotes dentales que son el primordio ectodérmico de cada diente, de donde se inicia el desarrollo de estas estructuras, pasando por varios estadios en los que engloba al tejido mesenquimatoso derivado de la cresta neural y de donde se forma la papila dental, de la cual se diferencian los odontoblastos que formaran la dentina, permaneciendo en el diente adulto con la función de producir predentina continuamente. Del resto de la papila dental se derivará la pulpa del diente. Al mismo tiempo, las células del epitelio dental se diferencian en ameloblastos, productores del esmalte que se deposita sobre la dentina. La raíz se va formando a medida que las capas epiteliales penetran hacia el mesenquima subyacente para formar la vaina epitelial de la misma. El depósito continuo de dentina, estrecha de tal manera a la cámara pulpar, que termina por ser sólo un canal

por el que entra el nervio y los vasos del diente. Del mesenquima dental exterior, que está en contacto con la dentina, se diferencian los cementoblastos que producen el cemento, por fuera del cual se forma el ligamento periodontal.

Seguramente con la presencia de la proteína relacionada a la HPT, los dientes de leche salen entre los seis meses y los dos años de edad, permaneciendo las yemas de los permanentes en su cara lingual, en donde esperarán, pacientemente, hasta los seis años de edad, para que empiecen a “brotar” al empujar a sus homólogos de leche, cuyas raíces se van absorbiendo por osteoclastos. El alveolo se cubre por las encías, las cuales en condiciones normales son rosadas, fijas y con una pequeña canaladura alrededor del cuello de cada diente (margen cervical), llamada hendidura gingival.

Alteraciones dentales.

El retraso hasta por 12 meses, en la erupción de los dientes permanentes, podría tener poca importancia, si el niño es sano, sin embargo algunos factores locales como el espacio insuficiente en el arco dental, la presencia de otro diente que bloquea el paso, o las infecciones, son causa frecuente de el retraso en la aparición de piezas, algunas de las cuales se impactan o tienen una posición ectópica, afectándose más frecuentemente los terceros molares, el segundo premolar y los caninos, ya que son los que más tardan en erupcionar. Sin embargo, hay que tener presente la posibilidad de que el retraso la dentición adecuada sea por problemas sistémicos como es le síndrome de Down, la displasia cleidocraneal, el hipopituitarismo e hipotiroidismo congénitos, la enfermedad de Gaucher y la osteopetrosis, o como una complicación de la radio y la quimioterapia.

La pérdida temprana de las piezas se origina básicamente por extracción de dientes cariados, enfermedad periodontal y trauma, sobre todo de los incisivos. Sin embargo, existen causas genéticas como los síndromes de Down, Papillo-Lefèvre, Ehlers-Danlos y Chédiak-Higashi, así como el granuloma eosinofílico y la periodontitis juvenil. Algunos problemas de naturaleza inmune también ocasionan pérdida dental, entre los que se encuentran la neutropenia, defectos de neutrófilos y monocitos, anormalidades de la interleucina I y la infección por VIH y el SIDA. La acatalasia (ausencia de catalasa) y la hipofosfatasa (fosfatasa alcalina disminuida), son defectos enzimáticos que también llegan a ocasionar este problema.

En general, los dientes están protegidos durante el embarazo, pero se pueden ver afectados por infecciones maternas por citomegalovirus y rubeola; la sífilis que aunque rara, sigue siendo un problema de salud, afecta de forma muy característica, a los incisivos a los que se denomina de J. Hutchinson (1828-1913) y ocasiona alteración en los molares que se describen como de mora y se llaman de Moon (1845-1892).

Los premolares secundarios, suelen estar hipoplásticos a consecuencia de las infecciones periapicales de los primarios, y se conocen como dientes de Turner (¿-1955). Algunos factores genéticos también afectan el número, la forma y la estructura de las piezas dentales, sobre todo de los terceros molares.

La microdoncia (dientes pequeños) se presenta más en los incisivos laterales, los que se ven puntiagudos, la megadoncia es bastante rara. Ocasionalmente existen dientes dobles.

Las alteraciones en el color (decoloración) se deben a múltiples causas. Las *extrínsecas* son ocasionadas por la mala higiene, tabaquismo, exceso en la ingesta de vino rojo, te, café o la masticación de betel. El hierro, la clorexidina y algunos antibióticos llegan a ser responsables “iatrogénicos” al administrarse en altas dosis. Las *intrínsecas*, localizadas a una o varias de las piezas de manera aislada, generalmente obedecen a trauma, caries, restauración (amalgama) o reabsorción interna (mancha rosada). Las intrínsecas de índole general, se deben a varias causas, entre ellas la administración de tetraciclinas a mujeres embarazadas o lactando y a niños menores de ocho años. También influyen la ingesta de grandes cantidades de flúor y algunas patologías como las amelogénesis, dentinogénesis y osteogénesis imperfectas, así como la porfiria (rojos) y el Kernicterus o la atresia de vías biliares (verdes).

Las *caries dentales* son un problema mundial que se presenta desde la niñez. A pesar de que se acepta que influyen algunos factores de tipo nutricional, la enfermedad se ocasiona por una infección bacteriana, predominando un grupo de bacterias denominado cariogénico, que “coloniza” a la boca en edad temprana. Se acepta, que se les llega a aislar hasta en el 30% de los bebés de tres meses de edad (predentales) y que para los 24 meses de edad, ya existe en el 80% de los niños, los cuales ya cuentan con los dientes primarios.

El grupo más importante es llamado estreptococo mutante (EM) al cual lo integran principalmente, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sobrinus*. La colonización se origina habitualmente a partir de la madre y desde luego el riesgo es mayor si en las bocas de ellas se encuentran niveles altos de los mismos. Desde luego, además de exposición, intervienen otros elementos para que se produzca la colonización, como son la virulencia de las bacterias y algunos aspectos ambientales del huésped. Es evidente de que los riesgos se incrementan con la edad, por lo que es muy importante si se quiere prevenir de manera eficaz a las caries dentales, controlar la colonización de las bacterias cariogénicas en las bocas de los niños pequeños.

Las caries se inician con la erosión del esmalte, lo que generalmente es asintomático, siguiendo con la disolución de la dentina, que en general no cursa con dolor sino hasta que llega cerca de la pulpa, sobre todo cuando hay cambios térmicos, especialmente el frío y se mastica algo relativamente duro (¿un dulce?), la percusión no ocasiona problema. El siguiente estadio, es el colapso de la corona lo que, se siente con la lengua y es evidente a la vista, duele a la presión y cuando se mastica, la molestia se llega a extender a un diente contiguo sano y a veces, le cuesta al enfermo identificar de donde proviene. La pulpitis aguda, es el final, el dolor es intenso e intermitente, los cambios térmicos le despiertan con facilidad y cuando se toca la cavidad por dentro se origina dolor, termina con la desintegración de la pulpa. La repetición de este proceso en toda la dentadura, termina con el cuadro, no infrecuente, de pacientes con los dientes “destrozados”. Hay dientes rotos, muñones y gran cantidad de sarro. En enfermos con patología quirúrgica, esto debe preocupar al cirujano. En muchos casos de emergencia que cursan por ejemplo con obstrucción intestinal, hay deshidratación, lo que predispone a estomatitis y a parotiditis aguda. La masticación, “exprime” bacterias hacia

el torrente sanguíneo (bacteremia), lo que no es muy aceptable en nadie, pero menos en pacientes con catéteres endovasculares o inmunosuprimidos. Durante la intubación se llegan a romper o desprender las piezas afectadas corriéndose el riesgo de broncoaspiración, con la posibilidad de ocasionar abscesos pulmonares. En todos los enfermos, pero sobre todo en estos, con la boca en malas condiciones, se deben contar las piezas existentes *antes* y *después* del procedimiento; en caso de duda, habrá que solicitar una placa de tórax. La recomendación, es que aquellos en que se requiere de cirugía electiva, sean enviados a rehabilitación oral, aunque esto posponga el procedimiento quirúrgico. En pacientes que serán sometidos a inmunosupresión, es obligado.

La pulpitis aguda, genera la producción de gas lo que aumenta la presión dentro del canal lo que hace que de desplacen bacterias por la presión elevada hacia la raíz ocasionando osteítis y la formación de “postema” (postemilla) que la mayoría de las veces se dirige hacia el borde labial, aunque los de la muela de juicio impactada, llegan a “reventarse” por la pared interna del alveolo y ocasionar celulitis submandibular (angina de Ludwig). En raras ocasiones llegan a drenarse hacia el exterior a través de la mejilla formando un seno. Con los antibióticos esto sucede con menor frecuencia, sin embargo siempre existe el peligro y desde luego la gravedad. Una vez que se formó el absceso, se deben drenar.

El *absceso de la raíz*, es mucho más silencioso y a diferencia del alveolar casi nunca se manifiesta con dolor espontáneo o a los cambios de temperatura, la pieza dental se comporta como un “diente muerto” que incluso a veces presenta alteraciones en su coloración. Son hallazgo frecuente de las radiografía dentales y a menudo se interpretan como lesiones quísticas. De no tratarse adecuadamente, llegan a abrirse paso hacia el exterior a través de una fistula en el mentón.

Un diente se *impacta* cuando otro adyacente impide su erupción. La mayoría de las veces esto se presenta en el tercer molar. La porción del diente que no se exterioriza, está recubierta por un repliegue de encía creándose una bolsa en donde se llega a acumular comida y a desarrollar infección que a veces se extiende hasta el cuello, llegando a producir trismo.

La hemorragia excesiva después de la extracción de una pieza, sobre todo en un varón, obliga a pensar en hemofilia; sin embargo esto es raro. La mayoría de las veces, se debe a una espícula o fragmento de hueso que deben ser extraídos ya que habitualmente eso es lo que impide la formación del coágulo, se complementa con el empacamiento del alveolo.

Lesiones tumorales de boca, faringe, laringe y cuello.

La región orofacial, incluyendo los maxilares, la mandíbula y sus tejidos, suelen ser asiento de muchas lesiones neoplásicas. En general la mayoría compromete la porción inferior del macizo facial y son menos frecuentes los que se asientan en la parte media de la cara. Las neoplasias suelen ser benignas y malignas. Las benignas suelen ser odontogénicas y no odontogénicas y predominan los ameloblastomas. Las malignas incluyen sarcomas tanto de los tejidos blandos como los óseos, carcinomas de las glándulas salivales y rara vez melanomas. Algunas son metástasis de tumores de la mama, los pulmones, órganos abdominales y la próstata entre otros.

Las mandíbulas.

Consideraciones generales.

Las lesiones de las mandíbulas, son muy particulares ya que tienen básicamente dos componentes, uno óseo, sujeto a las enfermedades generales del hueso que ya han sido descritas previamente y una muy específica que tiene que ver con el aparato dental. Por ello los tumores de estas estructuras se deben ver ubicados dentro de una unidad muy especial que es el “hueso que tiene piezas dentales y sus estructuras de soporte”. La patología en consecuencia o es de origen óseo (**no odontógenas**) o de origen dental (**odontógenas**).

El reto para el clínico, es diferenciar entre ambas ya que se pueden confundir simplemente porque algunas lesiones óseas, se manifiestan inicialmente como problemas dentales y muchas odontogénicas afectan la anatomía del hueso. Los RX son un instrumento fundamental para el diagnóstico y manejo. Las lesiones suelen ser radiolúcidas por ser quísticas, con o sin septos, reflejar por lo menos disminución de la densidad ósea o ser francamente osteolíticas. En algunas coinciden zonas radiolúcidas y radioopacas, sin o con esclerosis o absorción de hueso, y expansión de la(s) corteza(s) o zonas de remodelado. Así mismo se llega a apreciar reabsorción dental o desplazamientos como sucede con el canal alveolar inferior, lo que hace pensar en una lesión de lento crecimiento.

Circunstancia muy peculiar es que la mayoría de ellas, por lo menos de inicio, son silenciosas y a menudo se detectan por la visita del paciente a un consultorio dental, en el cual se obtienen radiografías con el objeto de evaluar el estado de algunas piezas. Estos estudios iniciales, generalmente son periapicales y oclusales, las que por las características de sus técnicas, son muy limitadas para dar una evaluación total de una patología de esta naturaleza, pero que sin embargo, tienen la gran ventaja, de no sólo descubrir una lesión insospechada que afecta un área en particular, sino que permitir evaluar “de cerca” al hueso y los dientes posiblemente afectados, sin interposición de tejidos blandos y otras estructuras óseas, que es lo que llega a suceder en la radiografía convencional de la cabeza y el cuello. Obviamente el paso siguiente es complementarles con un estudio panorámico (ortopantograma) que facilita la evaluación del total del aparato de la masticación, es decir, los maxilares superiores (con el piso de los senos) y el total de la mandíbula con la rama ascendente, el ángulo y los componentes óseos de la articulación temporomandibular. La ortotomopantografía, actualmente disponible, aunque con muchas ventajas, tiene el problema de que se resaltan sólo aquellas zonas a las que se enfoca el estudio y no permite la evaluación total. La TAC es útil sobre todo en lesiones que ya son sintomáticas por su tamaño y/o que definitivamente requieran resección por sus características histológicas.

La palpación de las piezas dentales en búsqueda de su posible movilidad y de la tumoración para buscar irregularidades de la pared o percibir frémito es parte de la evaluación integral. Por favor: ¡No hay que olvidar auscultares en búsqueda de soplos!

La *biopsia* es muy útil para establecer el diagnóstico, aunque evidentemente requiere algunas consideraciones especiales. Una de ellas, es que **antes que nada** hay que puncionar y aspirar al abultamiento con aguja. Al hacerlo pueden suceder

varias cosas, como el que a pesar de hacer presión negativa con el émbolo de la jeringa, no se obtenga nada, lo que indica una lesión compacta, otra es que salga aire lo que podría sugerir una lesión traumática, si se obtiene sangre hay que temer una malformación vascular, de encontrarse pus el problema seguramente es infeccioso y claro si sólo es líquido, su color hará pensar en todas las posibilidades etiológicas de las lesiones quísticas de acuerdo a su contenido, como colesterol que le da un color paja o queratina que orienta al queratoquiste lo que se confirma con la tinción de una impronta del líquido. Aspirar sangre hace pensar en hemangioma o quiste aneurismático y más aún si se coagula. Si el estudio citológico no demuestra células, obviamente es un pseudoquiste, sin embargo si se aspira un líquido serosanguinolento habitualmente no coagula y claro si hay células neoplásicas, la lesión es un tumor.

Además del estudio citológico, es recomendable efectuar tinciones inmunohistoquímicas para identificar citoqueratina de bajo peso molecular ya que esto ayuda a diferenciar a los quistes dentígenos ojo;ji de los queratoquistes odontogénicos. No hay que olvidar que la biopsia abierta convierte a una cavidad cerrada en una lesión abierta y por definición infectada por su comunicación con la cavidad oral. Esto podría complicar la remoción posterior de la lesión y quizá hacer más difícil el estudio histopatológico definitivo, el cirujano deberá sopesar las ventajas y desventajas de la misma, sin embargo siempre deberá contar con el apoyo del estudio microscópico transoperatorio por congelación ya que ello le ayudará a tomar las decisiones quirúrgicas pertinentes.

Se insiste, que el **primer e ineludible** paso, particularmente si radiológicamente se considera la posibilidad de que la lesión sea de origen vascular, es la **aspiración**, se trata de algo que nunca debe omitirse.

Para exponer la lesión se requiere hacer un colgajo mucoperióstico de espesor total y al abrirla, de inmediato se deben tomar muestras del recubrimiento para estudio transoperatorio por congelación además del histopatológico.

Lesiones odontogénicas.

Se dividen en quísticas y neoplásicas.

Lesiones quísticas de las mandíbulas.

Siguiendo la clasificación de la OMS publicada en 1971, éstas pueden ser ocasionadas por problemas de desarrollo, de naturaleza inflamatoria y “no epitelial” a las que si bien se les designa como “quistes”, al no tener un recubrimiento en estricto sentido histopatológico, **no** son quistes verdaderos (¿pseudoquistes?).

Las quísticas ocasionadas por *problemas del desarrollo*, a su vez pueden ser odontogénicas y no odontogénicas.

Las lesiones quísticas por problemas del desarrollo, de naturaleza *odontogena* estan obviamente ligadas al aparato dental.

Muchas pasan desapercibidas por un tiempo más o menos largo y a menudo, se diagnostican accidentalmente al efectuarse un estudio radiológico.

Una lesión de contornos regulares **asociado a un diente**, de inmediato habla de un *quiste odontogénico*, los que se clasifican en foliculares, de erupción, alveolares infantiles, gingivales en adultos, de queratina y **dentígeno ojo**.

El *folicular* se origina de un foco germinal del diente, el cual no aparece.

El de *erupción* es característico de los niños y se debe al acúmulo de líquido alrededor de la pieza dental que está “asomándose”.

Los *alveolares infantiles* se llegan a encontrar hasta en el 28% de los recién nacidos, sobre todos aquellos que presentan milia neonatorum.

Los *gingivales del adulto* son raros, y se cree que representan la contraparte del quiste periodontal externo. Son nodulares, sésiles, sin úlceras e indoloros. Producen erosión ósea.

Los *odontogénicos de queratina*, a diferencia de la mayoría de los quistes del desarrollo que no dan problema después del manejo odontológico adecuado, éstos, que se originan de la lámina dental, suelen, producir asimetría facial “indolora” por el tamaño que alcanzan. El 50% se asocian a dientes impactados, crecen lentamente pero pueden llegar a producir gran destrucción ósea. Afectan más a sujetos entre la segunda y la quinta década de la vida, rara vez en alguien más joven. Se encuentran con mucho más frecuencia (4:1) en la mandíbula posterior y son lesiones “localmente agresivas” (sobre todo la variante paraqueratinizada). Los del maxilar (1:4), que prefieren la región canina, dada su capacidad de destrucción ósea, llegan a invadir también al seno maxilar. Tienden a recurrir y el 5% de ellos se asocian al síndrome de Gorlin (1923-¿?) también conocido como carcinoma de células basales nevoides. Clínicamente se presentan como una masa que en raras ocasiones drena algo de líquido y se acompaña de parestesias y dolor. A los RX se encuentra un quiste expansivo con un borde esclerótico y hasta en el 15% de los casos erosión de las raíces en los dientes adyacentes. Histológicamente es posible que presenten algunos focos de transformación ameloblastomatosa. Tienen una pared muy delgada con muchos quistes “hijos”. La tinción inmunohistoquímica empleando queratina 10 permite diferenciarle de un quiste **dentígeno ojo** inflamado. Se maneja con descompresión inicial, destrucción de todos los septos intralesionales e irrigaciones cotidianas con hexaclorofeno durante un año (a veces dos), seguido de cistectomía tardía. Con este manejo la recidiva es menor del 10%.

Las lesiones *quisticas del desarrollo* **no** relacionadas con los dientes, obviamente se clasifican como “**no** odontogénicas”. Ya se mencionaron algunos aspectos previamente en el apartado de lesiones congénitas.

El quiste del *conducto nasopalatino* (canal incisivo) se presenta como un aumento de volumen en el reborde alveolar maxilar. En general no dan molestia, pero algunos duelen o producen secreción. A los RX se aprecia entre los incisivos superiores una zona radiolúcida en forma de corazón. No hay muchos casos reportados en menores de 10 años.

Entre los *quistes inflamatorios* se consideran los radiculares. De estos se conocen dos variedades, el periapical y el periodontal externo.

El *periapical (radicular)* es el más común, se ocasiona por el crecimiento de los remanentes celulares de las células de Malassez (1842-1909) y se localiza más frecuentemente en la mandíbula entre las raíces de los caninos y premolares. Está relacionado a la caries del diente con inflamación y necrosis de la pulpa; al extraer la pieza, habrá que extirpar el quiste porque de no hacerlo quedará uno “residual”. Algunos grupos han recomendado sólo la marsupialización aduciendo las ventajas

de la conservación de estructuras vitales y disminución al riesgo de fracturas, desde luego el paciente debe estar informado sobre lo prolongado del tratamiento. Los superiores pueden erosionar la lámina ósea hacia el seno maxilar.

El *periodontal lateral* es más de desarrollo que de naturaleza inflamatoria y se encuentra al lado de la raíz de una pieza viable, sobre todo en la mandíbula entre los caninos y premolares. El tratamiento habitual es la enucleación con aplicación de injerto óseo.

El *dentígeno*, está asociado a la corona de un diente que no ha erupcionado y es muy frecuente.

Las lesiones quísticas “*no epiteliales*” como ya se señaló, al no tener recubrimiento epitelial, realmente son pseudoquistes y la superficie interna de la lesión es una capa fibrosa resultado de inflamación crónica. Cuando la causa que les origina no está muy clara se les llama idiopáticos, existiendo además la variedad aneurismática y el llamado de Stafne. La aspiración y en su caso la biopsia siempre deben tenerse en mente al encontrar una lesión como estas ya que si bien no son de preocupar por sí mismas, si podría omitirse el diagnóstico de otras patologías cuya apariencia radiológica es más o menos similar, pero que si son agresivas, como es el caso del ameloblastoma o de un queratoquiste odontogénico.

Las *cavidades quísticas idiopáticas* (CQI) también se conocen como “quistes vacíos” (QV) y por ser asintomáticos, realmente es imposible conocer su verdadera frecuencia. El llamarles vacíos, podría ser un término confuso. Se ha llegado a pensar que algunos se originan por trauma, aunque en la mayoría de ellos, el antecedente es casi inexistente y sólo el 4% parecen recordar algún golpe en la zona. Se localizan más en la mandíbula (44%) que en los maxilares (1%), la mayoría están distales a los caninos (67%), no hay desplazamiento ni de los dientes ni del canal alveolar inferior y no cursan con reabsorción radicular. El tamaño va de 8 a 80 mm, se aprecian por los RX como lesiones redondas u ovaladas y la mayoría sólo tienen una cavidad al no estar tabicados. Llegan a ocasionar desplazamiento de las corticales, pero no se asocian a fracturas patológicas. La aspiración suele dar aire o algo de líquido y después de ella no es raro que quede un nivel hidroaéreo.

Los *quistes óseos aneurismáticos*, son lesiones osteolíticas de origen desconocido, aunque algunos autores consideran que quizá se deba a una alteración hemodinámica local y persistente lo que lleva al aumento de la presión venosa con la transformación subsecuente en un lecho vascular ingurgitado y la formación de la cavidad. Se presenta como una masa de crecimiento lento en pacientes jóvenes, sobre todo adolescentes, siendo raros en personas mayores de 40 años. La lesión afecta más a los huesos largos (50%) y a las vértebras; la localización maxilofacial es relativamente rara y sólo constituye el 1.5% de los “pseudo” quistes no odontógenos, no epiteliales. Se localiza más en la mandíbula que en los maxilares (3:1) y en ella prefiere más en el cuerpo, aunque también se asientan ocasionalmente en la región molar, la rama, el cóndilo y el apófisis coronoides, en donde se manifiesta más como una masa de la región temporal. La arteriografía de la arteria maxilar interna muestra lesiones hipervasculares. La aspiración generalmente produce líquido café-seroso y siempre contienen glóbulos rojos en más o menos cantidad pero **no** coagula. No es una lesión premaligna. Existen varias modalidades de manejo

entre las que se incluye la escleroterapia percutánea, la embolización diagnóstica y terapéutica, el legrado, la resección en bloque seguida de reconstrucción, la radioterapia y la administración sistémica de calcitonina.

Los *defectos mandibulares de Stafne*, son lesiones que también se han conocido como quistes de inclusión salival o quistes óseos “latentes”. De hecho, como los anteriores son más pseudoquistes y se caracterizan por ser redondos u ovoides, localizados por debajo del canal mandibular y pegados al borde inferior de la mandíbula, cercanos al ángulo y demarcados por una línea radioopaca que a veces tiene una perforación en el borde inferior. La apariencia radiológica es tan característica y la lesión es tan inocua que no se requiere ni la aspiración diagnóstica. Se han descrito casos en que después de un sialograma se tiñen con medio de contraste por existir un lóbulo salival en su interior.

Todas las clasificaciones se van cambiando con el tiempo. Con frecuencia, lesiones que no se consideraban de cierto origen en la actualidad si se incluyen y otras ahora son excluidas. Tal es el caso de los quistes odontogénicos *glóbulomaxilares*. En este capítulo se les incluye, porque existen aún comunicaciones que los mencionan.

Estos llamados quistes glóbulomaxilares, se presentan entre los incisivos maxilares laterales y los caninos. Se ha considerado que se originan a partir de un epitelio que quedó atrapado entre los procesos nasal y maxilar, aunque existe actualmente alguna discusión sobre esto y algunos grupos lo consideran como odontógeno. La mayoría de las veces se encuentran por un “accidente radiográfico” ya que rara vez ocasionan síntomas. Se presentan como una lesión radiolúcida, de contornos lisos bien definidos que no se asocia a destrucción ósea o hiperostosis. Al igual que los del canal incisivo, crecen lentamente y tienden a no ser muy grandes.

Finalmente una recomendación pertinente para el lector: Invariablemente hay que enviar a estudio histopatológico a las lesiones quísticas de la mandíbula ya que se debe considerar la posibilidad de que coexistan en ellos células carcinomatosas.

Lesiones *neoplásicas* de las mandíbulas.

Sin conocimiento sólido de anatomía y fisiología un individuo no se puede convertir en cirujano capaz. Si un internista, no sabe fisiología o química, solo se moverá sin rumbo dentro de la moda, sin tener nunca una idea clara del padecimiento y practicando la terapéutica con una escopeta; algunas veces le dará a la enfermedad, otras al enfermo y . . . claro, el seguirá sin saber a cual de las dos”. Osler W. (1849-1919)

En este apartado se incluyen las llamadas de origen odontógeno y las no odontógenas, en las que también se incluyen las primarias de hueso que presentan características especiales en las mandíbulas y aquellas secundarias o metastásicas, que parecen tener predilección por esta localización.

Las neoplasias de *origen odontógeno*, pueden ser benignas y malignas. Constituyen un grupo heterogéneo de lesiones interesantes histológicamente

porque provienen de los componentes embrionarios del rudimento dental. Siendo relativamente raros en el humano, constituyen sólo el 1% de los tumores de las mandíbulas. En los niños y adolescentes son mayoritariamente benignos y están constituidos por el componente mesenquimatoso del primordio dental.

Neoplasias benignas de origen odontógeno.

Las neoplasias ***benignas*** de origen odontógeno a su vez se originan de los tejidos epitelial y mesenquimatoso odontógenos, aunque en ocasiones presentan un patrón histológico que no permite identificar su procedencia por lo que se llaman de *origen desconocido*.

Las neoplasias benignas de origen odontogénico provenientes del *epitelio odontogénico* a su vez se dividen en aquellas que ocasionan muy pocos cambios en el tejido conectivo y las que producen gran distorsión del mismo.

Los *tumores benignos del epitelio odontogénico* que ocasionan pocos cambios en el tejido conectivo son el ameloblastoma, el tumor de Pindborg (1921-¿?), el adenomatoideo y el quiste de Gorlin (1923-¿?).

El *ameloblastoma* se considera como una lesión benigna pero localmente agresiva que se origina del órgano del esmalte dental (restos de Serrez y Malassez). Se localiza con mucha frecuencia en el ángulo de la mandíbula (62%) y el 5% en la porción anterior de los maxilares. El aumento de volumen es el dato principal en el 85% de los casos. A los RX es una lesión que tiende a ser multiquística (85%) por lo que tienen una apariencia de “burbuja de jabón”, sin embargo puede ser unilobular y existir evidencia de reabsorción dental, destrucción ósea y expansión de la corteza. La TAC muestra una apariencia tumoral no homogénea con áreas sólidas y quísticas así como algunas de calcificación. Puede presentarse a cualquier edad, pero se diagnóstica más hacia la cuarta década y aunque rara vez se ve en menores de 10 años, después del odontoma es el tumor odontogénico más común en menores de 15 años. Se maneja con escisión local.

Al *tumor de Pindborg*, también se le conoce como un tumor *odontogénico epitelial calcificante*. Es raro (0.4%-3% de los tumores odontogénicos) y en promedio se diagnostica a los 40 años de edad a la altura del premolar mandibular, ocasionalmente en un maxilar y más raro aún en el seno. El 52% está asociado a un diente impactado y/o desplazado por el tumor. Es localmente invasivo y tiende a recurrir después de la escisión local (10%-15%), rara vez se maligniza. Se aprecia a los RX como una masa quística osteolítica unilobular con reabsorción ósea, ocasionalmente se ven calcificaciones diseminadas. Se tratan con resección procurando tener un cm de margen.

El *tumor adenomatoideo odontogénico* es raro (1%-9% de los tumores odontogénicos) y a menudo se diagnostica equivocadamente como quiste odontogénico. Se asocia mucho a piezas maxilares anteriores no erupcionadas y presenta más en mujeres (2.3:1) jóvenes (entre los 13.2 años y los 18 años). Las pacientes se quejan de la ausencia de un diente (con mucho un canino superior) y de una masa que crece lentamente. Radiológicamente se aprecian como otras lesiones del mismo origen, con una lesión radiolúcida asociada con la corona y a menudo con parte de la raíz del diente no erupcionado. La expansión tumoral desplaza a

los dientes vecinos. Histológicamente se encuentra epitelio odontogénico con estructuras tubulares y algunos cambios inductivos del tejido conectivo, algunas zonas son quísticas y otras son masas sólidas que se ven como pegadas a las paredes de un quiste grande. Son típicas las “gotas tumorales” que son de un material amorfo, eosinofílico, no calcificado. Ocasionalmente se encuentran células pigmentadas, aunque en ello pueden influir algunos aspectos raciales. El manejo es la enucleación con criocirugía y la regeneración ósea con técnicas de membrana.

El *quiste de Gorlin* (1923) también conocido como odontogénico calcificante, se localiza más en la mandíbula de individuos en la mitad de la vida. Es un tumor mixto y aunque la mayoría de los casos son predominantemente quísticos, hasta el 15% son sólidos, habiéndose documentado también su posibilidad de transformarse en maligno y su asociación a otras lesiones benignas concomitantes como son el odontoma (24% de los casos). Radiológicamente se muestra como una lesión mixta con calcificaciones dentro de la lesión. Histológicamente se aprecia un quiste grande que en su parte central tiene depósitos de esmalte y dentina con un aspecto organoide. Se remueven quirúrgicamente con legrado del lecho.

Los *tumores benignos del epitelio odontogénico* que ocasiona muchos cambios en el tejido conectivo son el fibroma ameloblástico, el fibroodontoma ameloblástico, el odontoma ameloblástico y el odontoma.

El *fibroma ameloblástico*, es un tumor raro con tejido conectivo mixto y tejido odontogénico, que se presenta en pacientes entre los 15 y los 25 años de edad, afectando más a varones. Se localiza con más frecuencia en la mandíbula en las regiones caninas y molares. Radiológicamente se muestra como un área radiolúcida unilobular, con paredes lisas lo que hace difícil su diferenciación con el ameloblastoma unilobular y el quiste dentígeno OJO. Se considera que algunas de estas neoplasias inicialmente se originaron como ameloblastoma. Histológicamente tiene tejido odontogénico con algo de tejido mesenquimatoso y ectodérmico. Crece lentamente y es menos infiltrante que el ameloblastoma.

Los *fibroodontomas ameloblásticos* constituyen un grupo de lesiones de comportamiento biológico variado ya que pueden crecer como verdaderas neoplasias con capacidad para recurrir y transformarse en malignas o conducirse como hamartomas sobre todo los que afectan a niños pequeños. Con bastante frecuencia cursan con dientes impactados en la región molar. Varían de tamaño y a los RX son radiolúcidas con una o varias masas en su interior. Basta con la extirpación y el legrado para resolver el problema.

Al *odontoma ameloblástico* también se le llama odontoameloblastoma y es raro. Se caracteriza por su singular epitelio ya que cursa con células perfectamente diferenciadas y otras contrastantes por que son muy difíciles de clasificar dada su poca diferenciación. Aunque se consideran lesiones benignas, algunas se comportan localmente agresivas y tienden a recurrir. A los RX, se observa expansión y el centro de la lesión está destruido observándose muchas masas radioopacas. Realmente son tan raros que no se puede decir que alguien tenga verdadera experiencia con su manejo, sin embargo lo recomendable es la resección, la técnica está sujeta al tamaño del tumor.

Los *odontomas* se forman a partir de células productoras de esmalte (ameloblastos) y dentina (odontoblastos), constituyen el 4.3% de los tumores

odontogénicos benignos localizándose en cualquier sitio de las arcadas dentales. De acuerdo con la presencia de partes calcificadas, a unos se les llama “complejos” en los cuales la dentina, el esmalte el cemento no se han diferenciado de tal manera que se trata de una masa desorganizada en la que no se distingue ni el contorno de un diente. A otros se les denominan “compuestos” en los cuales se pueden distinguir uno o varios dientes. Radiológicamente se distinguen las estructuras dentales descritas dentro de una zona quística a menudo acompañadas de un diente no erupcionado. Histológicamente se asemejan a un folículo dental.

Los tumores *mesenquimatosos odontogénicos*, son el fibroma odontogénico, el mixoma odontogénico, el cementoma y el dentinoma.

El *fibroma odontogénico* proviene del mesenquima del brote dental y constituyen menos del 5% de tumores odontogénicos; se encuentran más en la mandíbula y predominan en los varones. En ocasiones son agresivos y se han reportado casos de invasión al seno maxilar en algunos de localización central, algunos laterales se han descrito en recién nacidos. Histológicamente se caracterizan por la presencia de fibroblastos, con núcleos pleomórficos, colágena densa, epitelio odontogénico y calcificaciones distróficas.

Generalmente se distinguen a los RX como una masa radiolúcida que puede ser uni o multilobulada de contornos regulares y bien definidos. Aunque crecen importantemente, en general son de comportamiento benigno y basta con la remoción quirúrgica.

El *mixoma odontogénico* se presenta más en adultos que en niños, aunque lo pueden hacer en algunos muy pequeños. Tienden a ser masas grandes que ocasionan desplazamiento pero no reabsorción de las raíces dentales. Las lesiones son con alguna frecuencia multilobuladas y aunque no son consideradas como malignas, sí se consideran entre las “expansivas” ya que llegan a invadir el maxilar, a deformar a la cara y a ocasionar desplazamientos dentales. Se origina del tejido mesenquimatoso del primordio dental y tiene características radiológicas y clínicas distintas. A veces se confunde con el ameloblastoma y en ocasiones se presenta como una masa maxilar, aunque afecta más a la mandíbula. La apariencia radiológica es mixta, aunque en pocos casos son totalmente radiolúcidos, con bordes bien definidos; característicamente al tiempo que se estudian ya presentan desplazamientos de los dientes, pero no reabsorción de las raíces. Como es de esperarse por su nombre, histológicamente es de baja celularidad pero de un alto contenido de una sustancia mucoide que separa a las relativamente escasas células en huso o estrelladas. También se encuentran algunos nidos de células odontogénicas y de colágena, siendo abundante el ácido hialurónico. En general basta con la resección, pero algunos casos llegan a recidivar si no se tiene cuidado de asegurar márgenes de por lo menos un centímetro.

Dentro del calificativo “*cementoma*”, se incluyen la displasia periapical del cemento, el fibroma cementante y el cementoblastoma benigno. Son frecuentes (2-3x 1000 individuos), afectan más a las mujeres y con frecuencia se comprometen muchos dientes de la mandíbula, sin embargo permanecen silenciosos bastante tiempo. Generalmente son radiolúcidos aunque con el tiempo se vuelven más densos a los RX, la radioopacidad se confunde con inflamaciones dentales. En ocasiones

tienen una presentación familiar y en estos casos se comprometen también los maxilares y ambas mandíbulas.

La *displasia del cemento periapical*, es una patología bien definida y relativamente frecuente, dado sus semejanzas histológicas con las otras que se incluyen en el grupo, a veces es más fácil distinguirlas entre sí por los datos clínicos y los hallazgos radiológicos que por el estudio microscópico de una pieza. Se considera que se origina del ligamento periodontal y contiene cemento, hueso y tejido conectivo. Se pueden presentar varias lesiones a la vez. Predominan en mujeres africanas jóvenes afectando más a las raíces de los incisivos mandibulares. No se extirpan, basta con observarles.

El *fibroma cementante*, se parece mucho al fibroma osificante y al igual que el anterior también predomina en mujeres en las que no produce dolor, pero crece inexorablemente por lo que desplaza a los dientes y ocasiona deformidad. De inicio radiológicamente se ven como lesiones radiolúcidas pero con el paso del tiempo presenta algunas calcificaciones aisladas para que después de un tiempo más o menos largo sean radiodensas, aunque la lesión siempre se verá redonda. Es benigna y basta con la extirpación.

El *cementoma verdadero*, que también se conoce como *cementoblastoma benigno*, es una masa de tejido cementante en la raíz dental. Afecta a casi todos los grupos de edad, pero es raro en niños y adolescentes, encontrándose más (pero no exclusivamente) en el primer molar mandibular en donde ocasiona expansión ósea, sin ser molesto. Dada la estrecha relación con el diente, a diferencia del primero, en esta lesión es conveniente extirparla con todo y la pieza dental; rara vez reaparecen.

El *dentinoma* es bastante raro. Afecta más a mujeres y se trata de lesiones bien circunscritas, unilobulares, radiolúcida con algunas opacidades discretas que la mayor parte de las veces se localiza en la región del tercer molar de la mandíbula, en donde se encuentra en algunas ocasiones un diente impactado. Microscópicamente están compuestas tejidos odontogénicos duros y blandos, pudiéndose identificar claramente dentina y tejido de una papila dental. El epitelio odontogénico forma estructuras adenomatosas y bajo microscopía electrónica se identifica una capa de esmalte en contacto con dentina. Se manejan quirúrgicamente con remoción y legrado, siendo poco frecuente la recidiva.

La única neoplasia odontogénica ***benigna de origen desconocido*** es el tumor melanótico neuroectodérmico de la infancia es bastante raro, se presenta en el primer año de vida, como una masa de crecimiento expansivo que afecta a los maxilares, pero también se llega a localizar en la mandíbula, el cráneo, el cerebro, el epidídimo, huesos largos y en otros sitios. Se origina de tejido de la cresta neural, por lo que no es raro que se encuentren elevados los niveles de ácido vanilmandélico. El crecimiento agresivo destruye a los tejidos circunvecinos y esto es lo que le caracteriza clínicamente. A los RX se ve radiolúcido. Microscópicamente se aprecian células epiteliales grandes y poligonales que se parecen a los melanocitos no siendo raros los depósitos de melanina, también se encuentran algunas células pequeñas semejantes de los neuroblastos que es lo que les da una imagen muy típica. Se pueden transformar en malignos; el tratamiento es la extirpación quirúrgica

con márgenes amplios, existen algunas comunicaciones de recidivas e incluso de posibles metástasis.

Tumores odontogénicos malignos.

“La ciencia no puede existir sin cierto grado de metafísica”.

M. Planck (1858-1947)

Estos tumores son muy raros y se originan de los residuos del epitelio odontogénico y de los quistes de las mandíbulas. Algunos se originan directamente del epitelio remanente después de que terminó la formación del diente. Otros se originan de la transformación maligna de una lesión benigna como el quiste odontogénico o el ameloblastoma. Al ser tan raros (0-6-1% de los tumores odontogénicos), realmente nadie tiene mucha información sobre el posible origen ni gran experiencia en su manejo. De acuerdo con la OMS, en este apartado se incluyen los carcinomas ameloblástico, intraóseo, odontogénico de células claras, de células *fantasmas* y el sarcoma odontogénico. El diagnóstico prequirúrgico es difícil ya que existe poca información clínica y no se piensa en ellos.

Microscópicamente se caracterizan por su hiper celularidad, pleomorfismo, necrosis focal e *infiltración neural y/o vascular*. Clínicamente quizá su dato más importante además de los efectos locales, es que da metástasis. Claro no deben confundirse ni con patología maligna del aparato nasosinusal, ni con metástasis a la mandíbula. El manejo debe ser por un equipo multidisciplinario para ofertar la mejor terapéutica individualmente, sin embargo todos se manejan en principio con procedimientos radicales y se requiere de darles seguimiento a largo plazo.

El *carcinoma ameloblástico*, es maligno de inicio, aunque algunos casos parecen descender de un ameloblastoma. Histológicamente se caracterizan por hiper celularidad, falta de diferenciación, índice mitótico elevado e invasión neural y vascular. Radiológicamente se llegan a confundir con quistes odontogénicos.

Los *carcinomas intraósseos primarios* son un grupo raro de tumores malignos que tienen características muy específicas clínicas y anatomopatológicas. Se localizan con más frecuencia en la región molar de la mandíbula, pero un tercio lo hacen en el maxilar, afectan más a hombres y la edad en que se presenta va de los 4 a los 76 años. Histológicamente se aprecian como carcinomas escamocelulares que van desde muy bien diferenciados hasta anaplásicos. Invaden y destruyen el hueso lo que ocasiona movilización dental y compresión del nervio alveolar por lo que cursan con dolor y parestesias. Son muy agresivos, invaden localmente y dan metástasis a distancia, prefiriendo a los pulmones.

El *carcinoma odontogénico de células claras* es bastante raro. Generalmente se localiza un poco más en mujeres, en la región anterior de la mandíbula en pacientes entre la quinta y la séptima década de la vida. Es potencialmente agresivo con recurrencias locoregionales (55%) y metástasis a distancia. Generalmente son lesiones radiolúcidas, con deformidad maxilar por una “bola” y pérdida de dientes. El dato histológico más impresionante son islas grandes y las hebras uniformes de células con núcleo redondo u ovoide con citoplasma claro. No se debe caer en la tentación de efectuar únicamente la extirpación conservadora y legrado ya que esto

lleva a la recurrencia, el manejo es la resección amplia con la necesaria confirmación de bordes libres de tumor; en algunos casos habrá que efectuar resección ganglionar y aplicar radioterapia local.

El tumor *odontogénico de células fantasmas* es el hermano “maligno” (variante) del quiste de Gorlin (quiste odontogénico calcificante). El tejido se caracteriza por contener epitelio odontogénico columnar, epitelio “neoplásico”, microquistes, masas de células fantasmas con calcificación y áreas relativamente pequeñas de “dentinoide”.

El *sarcoma odontogénico*, es bastante raro, afecta más a la mandíbula que a los maxilares y crece rápidamente, destruye al hueso, afloja a los dientes, ulcera a la mucosa y llega a sangrar. Histológicamente existe mucha celularidad y pleomorfismo, con núcleos hipercromáticos y mitosis atípicas. Se deben efectuar resecciones amplias ya que hay pensión a la recurrencia.

¿Cáncer de la pulpa dental?

Una variedad en la que aún existe discrepancia sobre su existencia, son las llamadas *neoplasias malignas de la pulpa dental*, es decir de la parte más profunda del diente que se origina de la cresta neural y consiste básicamente de tejido conectivo, elementos nerviosos, células endoteliales y células madre. Realmente se cuenta con poquísima literatura al respecto y por ello no se puede efectuar un ensayo contundente sobre el tema, pero el clínico deberá tener en cuenta que al encontrarse en la pulpa células como los fibroblastos, pericitos, células madre y los restos epiteliales de Malassez, no tienen porque no estar sujetas a cambios malignos ya que tienen capacidad mitótica. En contraste lo que no es raro, es la invasión de la cavidad por un sarcoma proveniente de la mandíbula o metástasis pulpares de neoplasias distantes como el cáncer de mama, meduloblastomas y otros.

Como reflexión, si es evidente que existen células en la pulpa que podrían transformarse en malignas y esto al parecer no sucede, ¿sería aceptable pensar que esto se debe a que en ese microambiente existe algún impedimento para que se desarrolle una neoplasia maligna primaria? Si la respuesta es sí, entonces, de descifrarse ¿podría emplearse para combatir o provenir la aparición de tumores en otros sitios?

Tumoraciones malignas no odontógenas.

Tanto las lesiones orales premalignas como las malignas tempranas, suelen ser asintomáticas y por ende pasar inadvertidas. Pueden empezar meramente como una lesión blanquecina o rojiza que evoluciona hacia la ulceración para convertirse en una masa endofítica o exofítica. La *leucoplaquia* se define por la OMS como “como una mancha o placa tan típica, que no se puede clasificar como cualquier otra enfermedad”. Las lesiones rojas se llaman eritoplaquias y cuando se combinan se suelen describir como eritroleucoplaquia o leucoplaquia *manchada* o moteada; en ellas se encuentra con mucha frecuencia displasia microscópica o carcinoma. El 90% son carcinomas escamocelulares (CEC) y son más frecuentes en la lengua, el piso de la boca y el vermillón del labio inferior. El 15% se asocian

con otras lesiones malignas en la laringe, esófago o pulmones. Se recomienda que cualquier lesión roja o blanca, que no se pueda clasificar dentro de algunas de las enfermedades conocidas que persisten sin cambio por más de dos semanas, sean estudiadas adecuadamente, entendiéndose con ello, la valoración por cirujanos de cabeza y cuello y desde luego una biopsia. Las lesiones precancerosas deberán removerse quirúrgicamente, aunque también se suelen manejar con crioterapia y ablación con láser, aunque hay que valorar esto con cuidado porque el daño al tejido impide la valoración histológica.

La mayoría (63%) se presentan como aumentos de volumen de la cara y el 55% son intraorales. El 41% cursan con dolor y el 19% con ulceración. Además de su localización en ambos lados de la cara y la línea media, la mayoría son inferiores aunque ocasionalmente se encuentra uno en la parte media de la cara; el 20% se encuentran el piso de la boca, labios y lengua.

La cara inferior de la boca, se forma por la mandíbula, los tejidos que la recubren e incluye a la lengua. Por arriba la limita la cara media y por atrás la orofaringe; obviamente se incluyen las glándulas salivales submandibulares y sublinguales que son pares y las menores de los labios. La mandíbula constituye el límite del triángulo anterior del cuello y sólo se separa del triángulo posterior por el esternocleidomastoideo. Estos triángulos son importantes porque contienen ganglios linfáticos, hacia a donde se dirigen de primera instancia, las células malignas de las neoplasias de la zona.

La mayoría de las lesiones se detectan en pacientes de 40 años, pero van desde los cinco hasta los noventa años, con cierta predilección por los varones (57.9%), en las mujeres se presentan en edades más tempranas.

Además de la deformidad y la ulceración, el dolor llega a ser un dato cardinal pero no universal (41%). Un elemento común en lesiones malignas, son los *dientes desplazados* y los ganglios linfáticos crecidos, sobre todo en carcinoma escamocelular (CEC), linfoma y condrosarcoma. A ello se suma el aumento de volumen de la lengua y los labios.

Entre las *lesiones malignas*, el CEC es el más común (69.2%), el 19% linfomas y el resto "otras" entre las que se incluyen, en orden decreciente, adenocarcinoma metastático, condrosarcoma y los carcinomas de células en huso, mucoepidermoide y ameloblástico, en menor proporción el fibrosarcoma y el sarcoma osteogénico y rara vez el plasmocitoma. En relación al linfoma, aunque tienen distribución similar en frecuencia, el de Burkitt afecta a niños entre los 4 y 12 años, el No-Hodgkin lo hace en personas entre los 12 y los 70 años. Es muy frecuente que durante la primera consulta, ya se detecten clínicamente ganglios comprometidos, uni o bilaterales, los que con frecuencia están fijos. En relación a las metástasis de los tumores de pulmón y tiroides, éstas parecen tener cierta predilección por los lechos quirúrgicos consecutivos a extracciones dentales, otros sitios de donde suelen provenir, son la próstata, la mama e incluso un melanoma distante.

Estas lesiones malignas se agrupan en lesiones *centrales* y *secundarias*. Las centrales se originan en la mandíbula, las secundarias son las de los tejidos blandos que por contigüidad afectan al hueso, en ellas se incluyen las metástasis óseas. En enfermos de SIDA, se llega a encontrar en la mandíbula sarcoma de Kaposi.

Entre las *lesiones benignas* están las fibroósas (51.6%), granuloma de células gigantes, granuloma piógeno, adenoma salival pleomorfo, leiomioma granular de la lengua, osteomas, fibromas, lipomas, hemangiomas y malformaciones vasculares. Otras relativamente frecuentes son el fibroma traumático, mucocelos, verrugas/papilomas, hiperplasia gingival, fibromatosis gingival, lipomas e hiperplasia ocasionadas por dentadura.

El diagnóstico, además de la exploración clínica meticulosa que invariablemente debe incluir al cuello, actualmente se hace relativamente rápido, combinando el empleo de la TAC, la placa de tórax y en ocasiones la angiografía. La biopsia desde luego es obligada; en lesiones que se sospechen como malignas, ésta se realiza durante el transoperatorio. Las precauciones para el manejo de las lesiones óseas, son las mismas que las recomendadas en relación a las lesiones odontogénicas.

Lesiones “especiales de la mandíbula”.

El *mieloma múltiple* (MM) es una enfermedad linfoproliferativa de las células plasmáticas, tan grave, que de no iniciarse tratamiento adecuado, los pacientes fallecen antes de los 30 meses después del diagnóstico. Entre los recursos terapéuticos, se cuenta con los bifosfonatos, que no sólo mejoran la sobrevivencia, sino que también lo hacen con la calidad de vida, sin embargo, una complicación seria es la osteomielitis de las mandíbulas, probablemente secundaria a osteonecrosis. También se han encontrado lesiones similares en pacientes manejadas con estos bifosfonatos; se han vuelto tan frecuentes, que algunos autores le han catalogado como una auténtica *epidemia*. Igualmente se le ha asociado a necrosis avascular de este hueso, sobre todo después de extracciones dentales. Se considera que esto se debe a la actividad antiosteoclastica tan enérgica de los medicamentos, los que quizás también tengan una posible acción antiangiogénica. Se acepta actualmente que se da, por las características especiales de las mandíbulas, ya que son los únicos huesos del organismo que están expuestos al medio ambiente y por lo tanto sujetos a traumatismos, inflamaciones locales y abscesos que se asocian a necrosis ósea e infecciones secundarias. Todo ello favorece, sin duda, la aparición de la osteomielitis, sobre todos en sujetos sometidos a inmunosupresión, como es el caso de pacientes con tratamiento para MM. El riesgo de la complicación se incrementa con lo prolongado del tratamiento. Por ello en estos casos, es indispensable la prevención de infecciones orales y el manejo muy cuidadoso de la patología dental.

La *enfermedad de Paget*, también afecta a la mandíbula, después de la osteoporosis, es la enfermedad ósea más frecuente, y también se le conoce con el nombre de *osteítis deformante*. Dado que también se emplean para su manejo, los bifosfonatos, estos enfermos están expuestos a complicaciones similares a las referidas anteriormente. Pareciera ser que los sarcomas que llegan a acompañar a la enfermedad, se presentan más en esta localización.

El *hiperparatiroidismo primario* (HPTP) es una enfermedad sistémica, que ocasiona hipercalcemia y altera el remodelado óseo. Afecta a todo el esqueleto, y la cavidad oral no escapa a ello. Las principales alteraciones se dan en sus tejidos duros y además exacerba algunos problemas cotidianos, como la enfermedad periodontal.

Sin embargo hay que tener en cuenta que en la actualidad el diagnóstico de HPTP se hace frecuentemente por las alteraciones metabólicas tempranas y no por sus datos clínicos. Dentro de los hallazgos más comunes, en esas etapas tempranas, se encuentran torus, disminución radicular de la lámina dura, reducción de la densidad ósea alveolar interdental y disminución del hueso cortical.

La patogénesis del torus es debatible. Se acepta, que quizá la HPT ocasiona una pérdida “preferencial” del hueso cortical preservándose o incluso aumentando el hueso trabecular, lo que se atribuye a que la hipercalcemia clínica, es el resultado tardío de niveles elevados de HPT, la que de inicio, antes de ello, actúa silenciosamente por un tiempo más o menos prolongado, alterando las fuerzas mecánicas de la cavidad oral por lo que el torus podría ser una resultante “compensadora” de este desequilibrio. Otros cambios también muy típicos, se dan sobre el ligamento periodontal resultante de la pérdida de la lámina dura radicular, la cual se puede apreciar radiológicamente, cosa que se acentúa cuando coincide con torus. Ambos elementos, podrían estar más que asociados, estar interrelacionados y el primero ser resultado del desequilibrio que ocasiona la alteración ligamentosa. Actualmente, ya no son tan comunes, los hallazgos “tradicionales radiológicamente”, caracterizados por la presencia de una pérdida muy acentuada de la lamina dura radicular, la aparición de los tumores café y la imagen de vidrio esmerilado de la mandíbula; claro esto no quiere decir que no se llegan a presentar en casos no diagnosticados de manera temprana.

El *síndrome HPT-tumor mandibular*, es un problema autosómico dominante que se caracteriza por la presencia de tumores de la glándula paratiroides y fibromas osificantes en esos huesos. El gen causante HPT-JT, HRPT2, se localiza en el cromosoma 1q31.2. También se ha asociado a lesiones renales, incluyendo el tumor de Wilms, hamartomas y enfermedad poliquística.

La *displasia fibrosa* (DF) es una enfermedad rara del esqueleto, en la cual la médula del hueso se encuentra reemplazada por tejido fibroso, lo que origina alteración de la arquitectura ósea, con expansión y debilidad de los huesos. Se reconocen cuatro variedades de la DF. La monostótica, afecta a un solo hueso, la poliostótica a varios, la craneofacial compromete a muchos huesos de la cabeza y la forma querubinoide que sólo compromete a los maxilares superiores y al inferior. A la deformidad que ocasionan las dos últimas, se le conoce como “leontiasis ósea” (faz leonina). y está asociada al síndrome de Albright, a la enfermedad de Paget, a la uremia con hiperparatiroidismo secundario y a la acromegalia. Cursa con proptosis progresiva, compromiso visual y/u obstrucción nasal, además desde luego, de la alteración estética.

Lesiones tumorales de la faringe y esófago cervical.

Estas pueden depender de la mucosa, la submucosa o estar por fuera, es decir ser extrínsecas. La mayoría de las mucosas son irregulares con bordes más o menos bien delimitados. Las submucosas tienden a presentar una base ancha y las externas, desplazan a estos segmentos.

Entre las *lesiones malignas*, predominan el CEC y muy detrás de ellos, los linfomas y linfoepiteliomas.

Son muy comunes en pacientes de más de 45 años, su asociación con el consumo de tabaco y alcohol, es absoluta. La mayoría de los casos se presentan con molestias en la garganta, dando síntomas más tempranamente los localizados en el paladar blando que los que se encuentran en la base de la lengua o la amígdala. Otras manifestaciones, son la odinofagia, otalgia y sensación de globus. Al avanzar y comprometer a la masa muscular, se presenta trismo, disfagia y disartria. En lesiones de larga evolución, llega a aparecer hemorragia, aspiración, obstrucción y pérdida de peso. Desgraciadamente cursa silencioso durante algún tiempo a grado tal que con muchísima frecuencia (45%-78%), la primera consulta se efectúa por una masa cervical, aunque a menudo, son bilaterales.

Los de la pared faríngea llegan a encontrarse cuando ya son de 5 cm o más, proyectándose hacia arriba o hacia abajo. La disfagia es quizá el dato más característico. Cuando se asientan en la nasofaringe, es posible que se extiendan a la base del cráneo y haya diseminación perineural.

En ocasiones son muy difíciles de identificar, a pesar de la endoscopia realizada por expertos. Un elemento básico para el diagnóstico es la palpación ya que a veces son más submucosos; los más evidentes son los del paladar blando. Los de la fosa amigdalina y los pilares, al infiltrar las profundidades, afectan a los nervios lingual, alveolar inferior y glosofaríngeo.

En la hipofaringe, la asociación es evidente con la laringe. Afortunadamente son raros y en ellos existe además de lo ya señalado en relación al tabaco y alcohol, asociación con reflujo gastroesofágico y el síndrome de Plumier-Vinson. Los que se localizan en la fosa piriforme se extienden hacia el repliegue ariepiglótico y los aritenoides. También suelen invadir la articulación cricoaritenoides y el espacio paraglótico y preglótico lo que ocasiona fijación de la cuerda vocal. Cuando son un poco más externos suelen invadir el ala del cartílago tiroideo e incluso a la glándula ipsilateral. Los de la pared posterior se proyectan hacia arriba, hacia el esófago y hacia los músculos prevertebrales y el espacio retrofaríngeo. Lógicamente los síntomas además de la molestia de la garganta, son disfagia, otalgia, ronquera y masa cervical.

La TAC y la RMN, son de utilidad para la clasificación y planeación del tratamiento.

Se manejan con radioterapia, quimioterapia, cirugía y la combinación de ellos. Para ello se requiere la participación de cirujanos de cuello, radioterapeutas, oncólogos médicos y asistencia para mejorar la dicción y la deglución.

Las *lesiones benignas* la mayoría de las veces son submucosas y entre ellas se encuentran tumores de células granulares, hemangiomas, fibromas, lipomas y neurofibromas. Ya se ha mencionado la no infrecuente aparición de papilomas que aunque benignos se suelen considerar como de alto riesgo de cáncer oral entre los fumadores de tabaco y bebedores de alcohol. La fibropapilomatosis oral múltiple, puede ser una manifestación temprana del síndrome descrito por primera vez en la familia Cowden de donde ha tomado su nombre, en el que además de las lesiones orales hay una marcada tendencia a presentar cáncer de tiroideo y de la mama.

Ocasionalmente se identifica algún hematoma submucoso (¿posentoscopia?) y de vez en cuando un quiste de retención.

Lesiones de las glándulas salivales.

Estas glándulas, se derivan del ectodermo y aunque las más evidentes son pares y simétricas como es el caso de las parótidas, sublinguales y submandibulares, existen las llamadas menores que son múltiples y profusamente distribuidas en la mucosa de la cavidad oral. La unidad básica de secreción está formada por el acino, los conductos secretores y colector. Son en consecuencia, glándulas exócrinas túbuloacinares por lo que se asemejan tanto a las mamas, que los tumores de ambas tienen semejanzas morfológicas, aunque el comportamiento biológico suela ser distinto.

Las parótidas y las submandibulares cuentan con un conducto colector largo y de buen calibre; las sublinguales tienen varios (10 a 12) conductos colectores. Las menores son en realidad grupos de unidades secretoras individuales distribuidas en la submucosa que drenan directamente a través de conductos colectores enroscados.

Las enfermedades que afectan a estas estructuras, generalmente son inflamatorias (ya referidas anteriormente) o neoplásicas; excepcionalmente presentan alteraciones congénitas o problemas vasculares.

Los tumores de las glándulas salivales son raros, la mayoría son benignos y habitualmente comprometen a la parótida y con menor frecuencia a la submandibular. Es extremadamente importante tener en mente que a pesar de tratarse de lesiones relativamente superficiales, siempre se encuentran cerca de estructuras nerviosas muy importantes ya que el diagnóstico histológico llega a ser complicado, las biopsias con aguja fina no son muy útiles, por lo que es conveniente proporcionar al patólogo tejido suficiente para efectuar mediante el estudio de piezas adecuadamente fijadas y teñidas.

Benignos.

El adenoma pleomórfico es la neoplasia más frecuente de estas glándulas y constituyen hasta el 60% de los tumores parotídeos. Es muy raro entre las glándulas menores. Crece sin dolor por delante del oído, lentamente y siempre **¡muy cerca del nervio facial!**; al que nunca invade, sólo lo desplaza y lo pone en gran riesgo durante el manejo quirúrgico de la tumoración. Una de sus características es que siempre se encuentra rodeado de una falsa cápsula formada por tejido glandular comprimido y tejido conectivo. La pseudocápsula, al estar aparentemente muy bien definida, invita al cirujano inexperto a enuclea la lesión rápidamente y sin problemas aparentes.

Cuando se corta “en fresco”, en la superficie se aprecian áreas glandulares y sólidas y algunos acúmulos que parecen formaciones cartilaginosas. Aunque incorrecto, se sigue empleando con frecuencia el calificativo de “tumor mixto” considerándose que podría originarse de varias capas embrionarias; actualmente se considera que realmente son únicamente de origen epitelial. De acuerdo las formaciones predominantes, se reconocen una variedad hiper celular y otra hipocelular con estroma condromixoide, esta última se asocia a más recurrencias.

Una característica de este tumor es que mediante múltiples digitaciones microscópicas, se extiende en varios sitios hacia tejido periférico normal de la glándula, lo que explica por qué la enucleación simple de la masa no basta, ya que ello se acompaña de recurrencias hasta en un 45% de los casos. Los tumores en sí mismos son benignos y salvo el gran tamaño con la alteración cosmética correspondiente y el efecto de masa, no dan metástasis. Otra cosa son los casos de recurrencia en los cuales si se llegan a reportar casos de carcinoma. Quizá algunos tumores pleomórficos de muy larga evolución lleguen también a cursar con focos carcinomatosos.

Las recurrencias, a diferencia de los adenomas primarios, son multifocales lo que hace mucho más difícil el manejo. Esta lesión secundaria carece de pseudocápsula y presenta abundantes pseudopólipos y nódulos satélites.

El manejo quirúrgico de las lesiones primarias debe ser cuidadoso, *lento*, con campo quirúrgico seco que permita identificar, en el caso de la parótida, al nervio facial. Realmente no hay lugar para la aplicación de radioterapia ya que se trata de una lesión benigna.

El manejo quirúrgico de las recurrencias se debe efectuar con el máximo de los cuidados, siendo básica la identificación de las ramas o el tronco del facial en los casos de tumores parotídeos. Es preferible buscarle en zonas no abordadas previamente como suele ser el caso del borde posterior de la parótida, pero sí es obligada la búsqueda dentro del tejido cicatrizal, quizá sea de utilidad la infiltración del campo con una solución de lidocaina al 2% con epinefrina diluida en solución fisiológica, por debajo del trago y delante del vértice mastoideo; con ello se “afloja” al tejido fibroso y favorece la hemostasia. Es recomendable igualmente auxiliarse del cauterio monopolar. Insistimos en lo cuidadoso de las maniobras.

Al tumor de Warthin (1866-1931) también se le conoce como *adenolinfoma*. Se trata de una neoplasia benigna que se localiza la mayor parte de las veces en el polo inferior de la parótida de varones mayores de 55 años. Se caracteriza por un componente histológico epitelial eosinofílico con estroma linfoide.

Ocasionalmente es bilateral y llega a ser multifocal. La mayoría de las veces el diagnóstico sólo se efectúa mediante histopatología definitiva. Es muy raro, pero puede suceder que el componente linfoide de la lesión, se transforme en linfoma maligno o que el componente mucoepitelial degenere en adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide o CEC; algunos de estos últimos, son pobremente diferenciados.

La parótida es la única glándula que contiene *nódulos linfoides* intraparenquimatosos. Estos pueden hacerse hiperplásicos y semejar un tumor.

Malignos.

Son tan raros que es difícil que un cirujano o una institución, tengan mucha experiencia en su manejo durante una generación. Predominan en mujeres mayores de 40 años. Sólo se mencionarán a los más comunes entre estas neoplasias poco frecuentes.

Obviamente, al tener nódulos linfoides, estos suelen ser sitios de linfoma maligno o bien asiento de metástasis de lesiones tumorales distantes.

El *linfoma* constituye el 10% de las lesiones malignas salivales. La mayoría de ellos son de células B y se desarrollan en casos de sialoadenitis o asociados a problemas autoinmunes, de ahí que se llegue a considerar como una complicación del síndrome de Sjögren. También los hay de células T los que se han asociado a infecciones por virus EB; son muy raros.

El *carcinoma quístico adenoideo*, es raro, afecta a las glándulas salivales menores y constituye el 1% de todos los tumores de la región oral y maxilofacial. Crece lentamente pero es muy invasivo. Tiende a diseminarse por invasión directa así como por vía hematógena o perineural. La mayoría de las veces los síntomas (sobre todo dolor) y signos están relacionados con el compromiso neural y su distribución a través de esa vía. Se caracterizan por los agregados de células pequeñas u oscuras distribuidas de tal forma que semejan un cedazo (criba). Son de difícil manejo porque al momento del diagnóstico se encuentran estructuras vitales muy comprometidas.

El *carcinoma muco-epidermoide* es relativamente frecuente dentro de los raros tumores salivales (5%) y el 20% de los malignos. Se caracteriza por un comportamiento biológico muy variado y dado que afecta a las glándulas menores se pueden localizar en el paladar (blando y duro), en la mucosa bucal o en el reborde alveolar. Como su nombre lo indica, son lesiones con un patrón glandular productor de mucina y con muchas islas de células escamosas. Realmente su comportamiento es impredecible; los que se aprecian bien diferenciados, llegan a recurrir con cierta rapidez y las metástasis linfáticas preceden a las hematógena. Otros con patrón un poco más agresivo, tiene una historia relativamente larga de crecimiento local.

Los *carcinomas de las células acinares* son bastantes raros, afectando más a la parótida y a la submandibular, llegando a ser bilaterales. La apariencia histológica es variable con células con múltiples vacuolas y a veces sin una sola (sólidas) Su comportamiento es impredecible, llegando a dar metástasis ganglionares.

Los *carcinomas de los conductos salivales*, a diferencia de los precedentes, en las glándulas mayores, son extremadamente agresivos, invaden rápidamente, dan metástasis, recurren frecuentemente y matan tempranamente. Afecta más a las parótidas de varones ancianos, aunque también lo hace con las submandibulares. Histológicamente es muy semejante con el carcinoma ductal de la mama, presentándose con componentes intraductales e invasivos.

El *tratamiento* básico aceptado para estas neoplasias de ser posible, es la resección de la lesión primaria. Con mucha frecuencia esto incluye a los ganglios peri y paraparotídeos. Se considera muy útil la radioterapia postquirúrgica del lecho, sobre todo cuando se trata de tumores grandes, con invasión neural y patrón histológico agresivo. El manejo del cuello es un poco más complejo y todo dependerá de que se detecten o no ganglios comprometidos. En la primera situación, la disección terapéutica se debe efectuar sin duda alguna, estando sujeta su magnitud a las características de cada caso, aunque generalmente es ipsilateral. El manejo del cuello “negativo” dependerá del tipo histológico, el estadio del primario, el compromiso nervioso y el dolor. Todos estos son elementos que orientan hacia la cirugía cervical y/o el empleo de radioterapia. La disección quirúrgica de rutina sin evidencia de compromiso ganglionar, es un tema controvertido.

Linfadenopatía cervical “maligna”.

Con alguna frecuencia (3% al 5%), se efectúa la biopsia de un ganglio cervical que se reporta como maligno, sin existir evidencia de una lesión primaria en el tubo aéreo o digestivo superior. La mayoría se reportan como de CEC o de carcinoma pobremente diferenciado, rara vez se encuentra un adenocarcinoma metastático, en cuyo caso hay que enfocar la búsqueda a patología infraclavicular incluyendo a las mamas y al pulmón. Arriba de las clavículas se debe buscar exhaustivamente su posible localización en las glándulas salivales, los senos paranasales, el tiroides y las paratiroides.

Algunos investigadores han considerado que el paciente con linfadenopatía cervical maligna de origen desconocido, tiene un “primario” originado en las células escamosas localizadas en remanentes de quistes de las hendiduras faríngeas. Otros sugieren que el primario, “involucionó” espontáneamente persistiendo las metástasis, sin embargo esto es muy difícil de probar. Hoy en día con mejores técnicas diagnósticas y tanto endoscópicas como radiológicas, ocasionalmente se localiza un primario, en algún paciente catalogado como portador de una neoplasia oculta. También actualmente se aconseja, la toma de “*biopsias dirigidas*” durante la endoscopia, incluyendo la amigdalectomía. La lógica, obliga a pensar que en algún sitio del tubo aéreo digestivo, incluyendo la piel, existe una lesión maligna subclínica, que existe evidentemente aunque no se logre identificar, la prueba de ello, es que durante o después del manejo, se llega a encontrar esta lesión “fantasma”. Es aconsejable tener siempre en mente “que metástasis de primario desconocido, es igual invariablemente, a un tumor primario que si existe”. En ocasiones incluso se presenta una lesión mucosa después del inicio de la radioterapia.

Se insiste en la valoración adecuada de los pacientes con otalgia, ronquera, disfagia, pérdida de peso y trismo. La palpación de la fosa amigdalina y de la lengua incluyendo su base. Otros recursos son la búsqueda mediante serología del virus de EB y las ya mencionadas biopsias dirigidas mediante la fibroscopia nasoorofaríngea.

También se debe recurrir a la TAC, RMN y TEP, son parte importante para precisar el diagnóstico.

Dentro de los recursos existentes para el manejo de los primarios de origen desconocido, se cuenta con la radioterapia y en casos avanzados su combinación con cirugía.

REFERENCIAS

1. Acierno SP, Waldhausen JH. Congenital cervical cysts, sinuses and fistulae. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):161-viii.
2. Ahmad S, Roberts GJ, Lucas VS, Barrett AW, Harkness W. Metastatic infiltration of the dental pulp by medulloblastoma. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(4):244-245.
3. Ahmad SM, Soliman AM. Congenital anomalies of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):177-91, viii.
4. Ajayi OF, Ladeinde AL, Adeyemo WL, Ogunlewe MO. Odontogenic tumors in Nigerian children and adolescents—a retrospective study of 92 cases. *World J Surg Oncol* 2004; 2:39.
5. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):203-21, x.
6. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):449-69, vii.
7. Allen CM, Neville BW, Hammond HL. Adenomatoid dentinoma. Report of four cases of an unusual odontogenic lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(3):313-317.
8. Andiran N, Sarikayalar F, Unal OF, Baydar DE, Ozaydin E. Mucocele of the anterior lingual salivary glands: from extravasation to an alarming mass with a benign course. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(2):143-147.
9. Andres E, Blickle F, Sordet C, Cohen-Solal J, Sibilía J, Sapin R. Primary Sjogren's syndrome and vitamin B12 deficiency: preliminary results in 80 patients. *Am J Med* 2006; 119(6):e9-10.
10. Anoumou MN, Gogoua R, Kouame M, Arame F, Kone B, Varango G. [Aneurismal bone cyst of clavicle: A case report]. *Chir Main* 2006; 25(3-4):169-172.
11. Antoniadis D, Harrison JD, Epivatianos A, Papanayotou P. Treatment of chronic sialadenitis by intraductal penicillin or saline. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4):431-434.
12. Ardito G, Revelli L, D'Alatri L, Lerro V, Guidi ML, Ardito F. Revisited anatomy of the recurrent laryngeal nerves. *Am J Surg* 2004; 187(2):249-253.
13. Arosarena OA. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):27-60, vi.
14. Arvand M, Kazak I, Jovanovic S, Foss HD, Liesenfeld O. Cervical cat scratch disease lymphadenitis in a patient with immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(2):496-498.
15. Atanasov DT, Indjov SI, Lalabonova HK, Neichev DS. Sarcomas of the mandible. Literature review and case reports. *Folia Med (Plovdiv)* 2004; 46(2):31-35.

16. Audu P, Artz G, Scheid S et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after anterior cervical spine surgery: the impact of endotracheal tube cuff deflation, reinflation, and pressure adjustment. *Anesthesiology* 2006; 105(5):898-901.
17. August M, Caruso PA, Faquin WC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2005. An 18-year-old man with a one-month history of nontender left mandibular swelling. *N Engl J Med* 2005; 353(26):2798-2805.
18. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1):9-33.
19. Bahadur S, Fayyaz M, Mehboob S. Salivary gland swelling developing after endoscopy: “anesthesia mumps”. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(2):345-347.
20. Bar T, Zagury A, London D, Shacham R, Nahlieli O. Calcifications simulating sialolithiasis of the major salivary glands. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36(1):59-62.
21. Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D et al. Noma: an “infectious” disease of unknown aetiology. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(7):419-431.
22. Barnett ED. Immunizations and infectious disease screening for internationally adopted children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(5):1287-309, vi.
23. Batistatou A, Charalabopoulos KA. Skin-deep love. *Int J Clin Pract* 2006; 60(3):359.
24. Batra PS, Citardi MJ. Endoscopic management of sinonasal malignancy. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(3):619-6xi.
25. Bayi eH, El HK, Chbicheb S, El WW, Oujilal A, Kzadri M. [Odontogenic myxoma of the maxillary]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006; 107(5):389-392.
26. Belleza WG, Kalman S. Otolaryngologic emergencies in the outpatient setting. *Med Clin North Am* 2006; 90(2):329-353.
27. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Hintjens J et al. Tumors and tumor-like lesions of the jaw: radiolucent lesions. *JBR—BTR* 2006; 89(2):81-90.
28. Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(6):1243-1255.
29. Bianchi SD, Balma E, De PP, Lojacono A. [“Empty cysts” of the jaws]. *Minerva Stomatol* 1997; 46(9):443-455.
30. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):327-37, vi.
31. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35(2):113-125.
32. Bitar MA, Kumar S. Plunging congenital epidermoid cyst of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(4):223-225.
33. Blanco V, Keochgerian V. Cowden’s syndrome. Case report, with reference to an affected family. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(1):E12-E16.

34. Bologna-Molina RE, Castaneda-Castaneira RE, Molina-Frechero N, Perez-Rodriguez E. [Human papilloma virus and its association with oral cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(2):147-153.
35. Bottini DJ, Garelli A, Felici M, Galante V, Cervelli V. Primary tuberculosis of submandibular gland. *J Craniofac Surg* 2007; 18(1):218-219.
36. Bras J. [Dissertations 25 years after the date 13. Sarcomas of the jaws]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114(2):87-92.
37. Braverman PK. Body art: piercing, tattooing, and scarification. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):505-519.
38. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):253-2vi.
39. Brook I. Acute and chronic bacterial sinusitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):427-48, vii.
40. Brook I. Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):355-91, vi.
41. Buchner A. Amalgam tattoo (amalgam pigmentation) of the oral mucosa: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2004; 21(3):25-8, 92.
42. Canaan TJ, Meehan SC. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):1-14, vii.
43. Carroll CM, Amin H. Non-tuberculous mycobacterial infection of the parotid gland. *Ir Med J* 1997; 90(4):152-154.
44. Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, III, Allen MS, Pairolero PC. Diverticula of the esophagus. *Surg Clin North Am* 2005; 85(3):495-503, ix.
45. Cavaco BM, Guerra L, Bradley KJ et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in Roma families from Portugal is due to a founder mutation of the HRPT2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1747-1752.
46. Cercadillo-Ibarguren I, Berini-Aytes L, Marco-Molina V, Gay-Escoda C. Locally aggressive central odontogenic fibroma associated to an inflammatory cyst: a clinical, histological and immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8):513-516.
47. Chai J, Herrmann DN, Stanton M, Barbano RL, Logigian EL. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome. *Neurology* 2005; 65(6):925-927.
48. Chen-Scarabelli C, Kaza AR, Scarabelli T. Syncope due to nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):347-349.
49. Chen Y, Li TJ, Gao Y, Yu SF. Ameloblastic fibroma and related lesions: a clinicopathologic study with reference to their nature and interrelationship. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(10):588-595.
50. Chevalet P, Clement R, Rodat O, Moreau A, Brisseau JM, Clarke JP. Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects: retrospective study of 30 cases. *Chest* 2004; 126(5):1423-1430.
51. Chindia ML, Akama MK, Awange DO. Ameloblastic fibroma at the University of Nairobi Dental Hospital. *East Afr Med J* 2005; 82(8):418-421.
52. Cicconetti A, Tallarico M, Bartoli A, Ripari A, Maggiani F. Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor. A clinical case. *Minerva Stomatol* 2004; 53(6):379-387.

53. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004; 26(1):7-16.
54. Compston J. Treatments for osteoporosis—looking beyond the HORIZON. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1878-1880.
55. Coulter JB, Lloyd DA, Jones M et al. Nontuberculous mycobacterial adenitis: effectiveness of chemotherapy following incomplete excision. *Acta Paediatr* 2006; 95(2):182-188.
56. Cox CE, vis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2005; 89(4):817-828.
57. Crawford KM, Kobayashi T. Nevoid basal cell carcinoma syndrome or multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome? *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6):989-995.
58. Crookes PF, Recabaren JA. Injury to the superior laryngeal branch of the vagus during thyroidectomy: lesson or myth? *Ann Surg* 2001; 233(4):588-593.
59. Cunha KG, Carvalho Neto LG, Saraiva FM, Dias EP, Cunha MS. Gingival cyst of the adult: a case report. *Gen Dent* 2005; 53(3):215-216.
60. Cunningham MJ, Lin DT, Curry WT, Jr. et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2007. An 11-year-old boy with a calcified mass in the nose. *N Engl J Med* 2007; 356(26):2721-2730.
61. Daneshi A, Asghari A, Bahramy E. Primary meningioma of the ethmoid sinus: a case report. *Ear Nose Throat J* 2003; 82(4):310-311.
62. Dantas RO, Villanova MG. Esophageal motility impairment in Plummer-Vinson syndrome. Correction by iron treatment. *Dig Dis Sci* 1993; 38(5):968-971.
63. De ZA, Hawkey PM, Engler K et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4377-4381.
64. DeCarlo AA, Huang Y, Collyer CA, Langley DB, Katz J. Feasibility of an HA2 domain-based periodontitis vaccine. *Infect Immun* 2003; 71(1):562-566.
65. Del BC, Del FA, Ottaviani F, Fantoni M. Sinusitis in HIV-infected patients. *J Chemother* 1997; 9(2):83-88.
66. Demeester T, Bremner CG. Selective cricopharyngeal myotomy for Zenker's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2003; 196(3):451-452.
67. Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, Petraki CD, Rontogianni DP. Persisting afebrile swelling of the lips and tongue: an unusual case of granulomatous glossitis. *Am J Med* 2006; 119(2):182-183.
68. Dib LL, Soares AL, Sandoval RL, Nannmark U. Breast metastasis around dental implants: a case report. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007; 9(2):112-115.
69. Divall SA, Radovick S. Deciphering the genetics of stature—another piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1218-1219.
70. Dvori S, Shohat Y, Taicher S. [Simple bone cyst in the mandible—a rare occurrence in an elderly patient]. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2006; 23(1):27-30, 69.
71. Eppley BL, van Aalst JA, Robey A, Havlik RJ, Sadove AM. The spectrum of orofacial clefting. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(7):101e-114e.
72. Epstein JB. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):503-22, vii.

73. Esmeli T, Lozada-Nur F, Epstein J. Common benign oral soft tissue masses. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):223-40, x.
74. Etges A, Pinto DS, Jr., Kowalski LP, Soares FA, Araujo VC. Salivary duct carcinoma: immunohistochemical profile of an aggressive salivary gland tumour. *J Clin Pathol* 2003; 56(12):914-918.
75. Eviatar E, Pitaro K, Segal S, Kessler A. Lingual abscess: secondary to follicular tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4):558-559.
76. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(2):227-235.
77. Ford GR, Balakrishnan A, Evans JN, Bailey CM. Branchial cleft and pouch anomalies. *J Laryngol Otol* 1992; 106(2):137-143.
78. Fowler DJ, Chisholm J, Roebuck D, Newman L, Malone M, Sebire NJ. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: clinical, radiological, and pathological features. *Fetal Pediatr Pathol* 2006; 25(2):59-72.
79. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9482):321-331.
80. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25(1):277-301.
81. Fregnani ER, de Moraes Ramos FM, Nadalin MR, Silva-Sousa YT, da Cruz Perez DE. Simple bone cyst: possible misdiagnosis in periapical pathology. *Gen Dent* 2007; 55(2):129-131.
82. Fuhrmeister J, Janelle J, Zhang RV. Apparent sialadenopathy of the sublingual glands after general anesthesia with placement of laryngeal mask airway. *J Clin Anesth* 2005; 17(8):650-654.
83. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11(1):95-105.
84. Gallana-Alvarez S, Mayorga-Jimenez F, Torres-Gomez FJ, vella-Vecino FJ, Salazar-Fernandez C. Calcifying odontogenic cyst associated with complex odontoma: case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10(3):243-247.
85. Gartlan MG, Davies J, Smith RJ. Congenital oral synechia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102(3 Pt 1):186-197.
86. Goddard R, Patel N. Aneurysmal bone cyst masquerading as unknown mandibular metastatic deposit causing pathological fracture. *Dent Update* 2007; 34(4):230-2, 234.
87. Gold DR, Annino DJ, Jr. Management of the neck in salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1):99-105, ix.
88. Goldenberg D, Sciubba J, Koch W, Tufano RP. Malignant odontogenic tumors: a 22-year experience. *Laryngoscope* 2004; 114(10):1770-1774.
89. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician* 2007; 75(4):501-507.
90. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: Part II. Masses and neoplasia. *Am Fam Physician* 2007; 75(4):509-512.
91. Gonzalez-Garcia R, Sastre-Perez J, Nam-Cha SH, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Naval-Gias L. Primary intraosseous carcinomas of the jaws arising within an odontogenic cyst, ameloblastoma, and de novo: report

- of new cases with reconstruction considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(2):e29-e33.
92. Gorson KC, Ropper AH. Positive salivary gland biopsy, Sjogren syndrome, and neuropathy: clinical implications. *Muscle Nerve* 2003; 28(5):553-560.
 93. Gregory DS. Pertussis: a disease affecting all ages. *Am Fam Physician* 2006; 74(3):420-426.
 94. Grillone GA, Kasznica P. Isolated sphenoid sinus disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):435-451.
 95. Grillone GA, Chan T. Laryngeal dystonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(1):87-100.
 96. Grodjesk JE, Dolinsky HB, Schneider LC, Dolinsky EH, Doyle JL. Odontogenic ghost cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63(5):576-581.
 97. Gyulai-Gaal S, Takacs D, Barabas J et al. [Mixed odontogenic tumors in children and adolescents]. *Fogorv Sz* 2007; 100(2):65-69.
 98. Hall JM, Weathers DR, Unni KK. Ameloblastic carcinoma: an analysis of 14 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(6):799-807.
 99. Haring P, Filippi A, Bornstein MM, Altermatt HJ, Buser D, Lambrecht JT. [The "globulomaxillary cyst" a specific entity or a myth?]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006; 116(4):380-397.
 100. Harnisch JP, Tronca E, Nolan CM, Turck M, Holmes KK. Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle. *Ann Intern Med* 1989; 111(1):71-82.
 101. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(5):522-526.
 102. Hew WS, Carey FA, Kernohan NM, Heppleston AD, Jackson R, Jarrett RF. Primary T cell lymphoma of salivary gland: a report of a case and review of the literature. *J Clin Pathol* 2002; 55(1):61-63.
 103. Hillel AD. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *J Am Coll Surg* 2005; 200(5):813.
 104. Holt R, Roberts G, Scully C. ABC of oral health. Oral health and disease. *BMJ* 2000; 320(7250):1652-1655.
 105. Ihrler S, Blasenbren-Vogt S, Sendelhofert A, Rossle M, Harrison JD, Lohrs U. Regeneration in chronic sialadenitis: an analysis of proliferation and apoptosis based on double immunohistochemical labelling. *Virchows Arch* 2004; 444(4):356-361.
 106. Ildstad ST, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and palate. A 15-year survey. *Ann Surg* 1984; 199(4):445-453.
 107. Jarjour IT, Jarjour LK. Migraine and recurrent epistaxis in children. *Pediatr Neurol* 2005; 33(2):94-97.
 108. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81(2):929-969.

109. Johann AC, Gomes CO, Mesquita RA. Radicular cyst: a case report treated with conservative therapy. *J Clin Pediatr Dent* 2006; 31(1):66-67.
110. Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8):500-507.
111. Jurkiewicz D. [Present opinions on treatment of nasal polyps]. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20(119):591-597.
112. Kalu PU, Moss AL. An unusual case of Ankyloglossia Superior. *Br J Plast Surg* 2004; 57(6):579-581.
113. Kay LW. The differential diagnosis of cysts of the jaws. *Proc R Soc Med* 1971; 64(5):550-555.
114. Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(6):1191-11vi.
115. Korzenik JR. Crohn's disease: future anti-tumor necrosis factor therapies beyond infliximab. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33(2):285-301, ix.
116. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001; 22(2):87-99.
117. Kruse-Losler B, Gaertner C, Burger H, Seper L, Joos U, Kleinheinz J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(2):204-216.
118. Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. *Am Fam Physician* 2005; 71(2):305-311.
119. Landes CA, Kovacs AF. Aspects of oral syphilis. *Quintessence Int* 2004; 35(9):723-727.
120. Lang IM, Shaker R. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 1997; 103(5A):50S-55S.
121. Lang IM, Shaker R. An overview of the upper esophageal sphincter. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2(3):185-190.
122. Latham K, Podda S, Wolfe SA. Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy: excision and primary palatal repair at 7 months of age. *J Craniofac Surg* 2007; 18(2):450-454.
123. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust Dent J* 2007; 52(2):93-100.
124. Lazarus AA, Thilagar B. Tuberculosis of pericardium, larynx, and other uncommon sites. *Dis Mon* 2007; 53(1):46-54.
125. Lee MM, Vokes EE, Rosen A, Witt ME, Weichselbaum RR, Haraf DJ. Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: superior long-term results. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(4):219-223.
126. Lee PL, Lemos B, O'Brien SH, English JC, III, Zirwas MJ. Cutaneous diphtheroid infection and review of other cutaneous Gram-positive Bacillus infections. *Cutis* 2007; 79(5):371-377.
127. Leggit J. Vocal cord dysfunction. *Am Fam Physician* 2004; 69(5):1045-1046.

128. Lemp MA. Dry eye (Keratoconjunctivitis Sicca), rheumatoid arthritis, and Sjogren's syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(5):898-899.
129. Levine HL. Endonasal laser surgery: an update. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(3):493-501, viii.
130. Liberman M, Kay S, Emil S et al. Ten years of experience with third and fourth branchial remnants. *J Pediatr Surg* 2002; 37(5):685-690.
131. Lin DT, Cohen SM, Coppit GL, Burkey BB. Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1):59-74, viii.
132. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117(6):440-441.
133. Lumio JT, Groundstroem KW, Melnick OB, Huhtala H, Rakhmanova AG. Electrocardiographic abnormalities in patients with diphtheria: a prospective study. *Am J Med* 2004; 116(2):78-83.
134. Luong A, Marple B. The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(6):1203-1213.
135. Magill AJ. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(1):241-2xi.
136. Mahoney EJ, Spiegel JH. Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1):87-ix.
137. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4):651-659.
138. Main DM. Epithelial jaw cysts: 10 years of the WHO classification. *J Oral Pathol* 1985; 14(1):1-7.
139. Mandell DL, Yellon RF, Bradley JP, Izadi K, Gordon CB. Mandibular distraction for micrognathia and severe upper airway obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(3):344-348.
140. Marina MB, Zurin AR, Muhaizan WM, Primuharsa Putra SH, Azizi AB, Kenali MS. Heterotopic neuroglial tissue presenting as oral cavity mass with intracranial extension. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(11):1587-1590.
141. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83(3):582-588.
142. Martelli-Junior H, Mesquita RA, de Paula AM, Pego SP, Souza LN. Peripheral odontogenic fibroma (WHO type) of the newborn: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16(5):376-379.
143. Martins C, Cavaco B, Tonon G, Kaye FJ, Soares J, Fonseca I. A study of MECT1-MAML2 in mucoepidermoid carcinoma and Warthin's tumor of salivary glands. *J Mol Diagn* 2004; 6(3):205-210.

144. Matijevic S, Gazivoda D, Marjanovic M, Udovicic B. [Nasopalatine duct cyst]. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(2):159-162.
145. McDonald DR, Lee C, Fowler RA, Abuhaleeqa K. Behcet's disease. *CMAJ* 2007; 176(9):1273-1274.
146. McLean TR, Haller CC. Stapled diverticulectomy and myotomy for symptomatic Zenker's diverticulum. *Am J Surg* 2006; 192(5):e28-e31.
147. Medina F, Perez-Saleme L, Moreno J. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(4):891-912.
148. Mehra P, Murad H. Maxillary sinus disease of odontogenic origin. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):347-364.
149. Mehta D, Willging JP. Pediatric salivary gland lesions. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15(2):76-84.
150. Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasms: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(3):601-17, x.
151. Merrett SJ, Crawford PJ. Congenital epulis of the newborn: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13(2):127-129.
152. Mishra AK, Agarwal A. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Am J Surg* 2006; 192(2):270.
153. Mueller DT, Callanan VP. Congenital malformations of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):141-60, vii.
154. Murmura G, Traini T, Di ID, Varvara G, Orsini G, Caputi S. Residual and inflammatory radicular cysts. Clinical and pathological aspects of 2 cases. *Minerva Stomatol* 2004; 53(11-12):693-701.
155. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(1):25-44, v.
156. Nart J, Gagari E, Kahn MA, Griffin TJ. Use of guided tissue regeneration in the treatment of a lateral periodontal cyst with a 7-month reentry. *J Periodontol* 2007; 78(7):1360-1364.
157. Neuhaus KW. Teeth: malignant neoplasms in the dental pulp? *Lancet Oncol* 2007; 8(1):75-78.
158. Newlands LC. Secondary alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38(5):488-491.
159. Nicollas R, Ducroz V, Garabedian EN, Triglia JM. Fourth branchial pouch anomalies: a study of six cases and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44(1):5-10.
160. Nureki S, Miyazaki E, Matsuno O et al. *Corynebacterium ulcerans* infection of the lung mimicking the histology of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2007; 131(4):1237-1239.
161. Ogunsalu C, Miles D. Cemento-osseous dysplasia in Jamaica: review of six cases. *West Indian Med J* 2005; 54(4):264-267.
162. Ogunsalu C, Daisley H, Kamta A, Kanhai D, Mankee M, Maharaj A. Odontogenic keratocyst in Jamaica: a review of five new cases and five instances of recurrence together with comparative analyses of four treatment modalities. *West Indian Med J* 2007; 56(1):90-95.

163. Olson EJ, Park JG, Morgenthaler TI. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Prim Care* 2005; 32(2):329-359.
164. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66(3):658.
165. Ortega A, Farina V, Gallardo A, Espinoza I, Acosta S. Nonendodontic periapical lesions: a retrospective study in Chile. *Int Endod J* 2007; 40(5):386-390.
166. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(1):62-67.
167. Padbury AD, Jr., Tozum TF, Taba M, Jr. et al. The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3439-3445.
168. Paniello RC. Laryngeal reinnervation. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(1):161-viii.
169. Parvizi F, Rout PG. An ossifying fibroma presenting as Stafne's idiopathic bone cavity. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26(6):361-363.
170. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5):828-834.
171. Paula JD, Dezan CC, Frossard WT, Walter LR, Pinto LM. Oral and facial inclusion cysts in newborns. *J Clin Pediatr Dent* 2006; 31(2):127-129.
172. Pereira KD, Bennett KM, Elkins TP, Qu Z. Ameloblastic fibroma of the maxillary sinus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(11):1473-1477.
173. Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(20):11846-11851.
174. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. *J Clin Pathol* 2003; 56(7):497-506.
175. Pietruszewska W, Olejniczak I, Jozefowicz-Korczyaska M, Gryczynski M. [Etiology of nasal polyps: an update]. *Otolaryngol Pol* 2006; 60(4):551-557.
176. Pippi R, Della RC, Sfasciotti GL. Periapical cemental (fibrous) dysplasia. Clinical, radiographic and pathologic aspects in 7 reported cases. *Minerva Stomatol* 2004; 53(4):135-141.
177. Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL. Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 2005; 115(7):1201-1207.
178. Rafei K, Lichenstein R. Airway infectious disease emergencies. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(2):215-242.
179. Rattan V, Goyal S. Aneurysmal bone cyst of the coronoid process of the mandible. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24(3):155-157.
180. Reino AJ. Factors in the pathogenesis of tumors of the sphenoid and maxillary sinuses: a comparative study. *Laryngoscope* 2000; 110(10 Pt 2 Suppl 96):1-38.
181. Resto VA, Deschler DG. Sinonasal malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):473-487.

182. Ribas MO, Martins WD, de Sousa MH, Zanferrari FL, Lanzoni T. Osteochondroma of the mandibular condyle: literature review and report of a case. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8(4):52-59.
183. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3183-3188.
184. Rohrich RJ, Love EJ, Byrd HS, Johns DF. Optimal timing of cleft palate closure. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(2):413-421.
185. Roscoe DL, Hoang L. Microbiologic investigations for head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):283-304, v.
186. Rubin MM, Cozzi G, Meadow E. Acute transient sialadenopathy associated with anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61(3):227-229.
187. Sacco AG, Chepeha DB. Current status of transport-disc-distraction osteogenesis for mandibular reconstruction. *Lancet Oncol* 2007; 8(4):323-330.
188. Sakkas N, Schoen R, Schulze D, Otten JE, Schmelzeisen R. Obturator after marsupialization of a recurrence of a radicular cyst of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(1):e16-e18.
189. Salama C, Finch D, Bottone EJ. Fusospirochetosis causing necrotic oral ulcers in patients with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(3):321-323.
190. Samant S, Kumar P, Wan J et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. *Head Neck* 1999; 21(7):595-601.
191. Sandoval C, Jayabose S, Eden AN. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(6):1423-38, x.
192. Schupper A, Shuper A. Neurological morbidity and the pertussis vaccine: an old story revisited. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(1):83-86.
193. Scott CM, Flint SR. Oral syphilis—re-emergence of an old disease with oral manifestations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(1):58-63.
194. Selden HS, Manhoff DT, Hatges NA, Michel RC. Metastatic carcinoma to the mandible that mimicked pulpal/periodontal disease. *J Endod* 1998; 24(4):267-270.
195. Senior BA, Lanza DC. Benign lesions of the frontal sinus. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34(1):253-267.
196. Shah SS, Oh CH, Coffin SE, Yan AC. Addisonian pigmentation of the oral mucosa. *Cutis* 2005; 76(2):97-99.
197. Shankar S. Dental pulp metastases and pan-osseous mandibular involvement with mammary adenocarcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1984; 22(6):455-461.
198. Shapiro ED, Milmoie GJ, Wald ER, Rodnan JB, Bowen AD. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1982; 146(5):589-593.

199. Sharkawy AA. Cervicofacial actinomycosis and mandibular osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):543-56, viii.
200. Shimizu M, Osa N, Okamura K, Yoshiura K. CT analysis of the Stafne's bone defects of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35(2):95-102.
201. Shinohara K, Hashimoto K, Yamashita M, Omori K. Schwannoma of the nasal septum removed with endoscopic surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(6):963-964.
202. Sills ES, Zegarelli DJ, Hoschander MM, Strider WE. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). *J Reprod Med* 1996; 41(7):467-470.
203. Sinagra DL, Montesinos MR, Tacchi VA et al. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *J Am Coll Surg* 2004; 199(4):556-560.
204. Singh M, Lingappan K. Whooping cough: the current scene. *Chest* 2006; 130(5):1547-1553.
205. Siriwardena BS, Tilakaratne WM, Rajapaksha RM. Clear cell odontogenic carcinoma-a case report and review of literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(5):512-514.
206. Skripchenko NV, Sorokina MN, Komantsev VN, Mel'nikova AV. [Clinical and pathogenetic features of CNS damage in children with diphtheria]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 2001; 101(7):14-19.
207. Snyder MB, Cawson RA. Jaw and pulpal metastasis of an adrenal neuroblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 40(6):775-784.
208. Solt J, Bajor J, Moizs M, Grexa E, Horvath PO. Primary cricopharyngeal dysfunction: treatment with balloon catheter dilatation. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(6):767-771.
209. Sonmez FM, Odemis E, Ahmetoglu A, Ayzav A. Brainstem encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis following mumps. *Pediatr Neurol* 2004; 30(2):132-134.
210. Stambuk HE, Karimi S, Lee N, Patel SG. Oral cavity and oropharynx tumors. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):1-20.
211. Stammberger H. [New aspects in the genesis of inverted papillomas]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983; 62(6):249-255.
212. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. *Allergy* 1999; 54 Suppl 53:7-11.
213. Stangerup SE, Dommerby H, Lau T. Hot-water irrigation as a treatment of posterior epistaxis. *Rhinology* 1996; 34(1):18-20.
214. Stangerup SE, Dommerby H, Siim C, Kemp L, Stage J. New modification of hot-water irrigation in the treatment of posterior epistaxis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(6):686-690.
215. Stankiewicz JA. The endoscopic repair of choanal atresia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103(6):931-937.
216. Stergiou GC, Zwahlen RA, Gratz KW. [Multiple cemento-ossifying fibromas of the jaw: a very rare diagnosis]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007; 117(3):236-244.

217. Stone CH, Gaba AR, Benninger MS, Zarbo RJ. Odontogenic ghost cell tumor: a case report with cytologic findings. *Diagn Cytopathol* 1998; 18(3):199-203.
218. Strong EB, Buckmiller LM. Management of the cleft palate. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001; 9(1):15-25, vii.
219. Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. A comparative study of simple bone cysts of the jaw and extracranial bones. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36(3):125-129.
220. Sulica L. The superior laryngeal nerve: function and dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(1):183-201.
221. Sumer M, Gunduz K, Sumer AP, Gunhan O. Benign cementoblastoma: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(6):E483-E485.
222. Suomalainen A, Hietanen J, Robinson S, Peltola JS. Ameloblastic carcinoma of the mandible resembling odontogenic cyst in a panoramic radiograph. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(5):638-642.
223. Szeremeta W, Parikh TD, Widelitz JS. Congenital nasal malformations. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):97-vii.
224. Tan LK, Calhoun KH. Epistaxis. *Med Clin North Am* 1999; 83(1):43-56.
225. Tang Y, Wang JM, Huang CH. Syncope in nasopharyngeal carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1993; 16(1):59-65.
226. Tanner A, Stillman N. Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clin Infect Dis* 1993; 16 Suppl 4:S304-S309.
227. Tao R, Jurevic RJ, Coulton KK et al. Salivary antimicrobial peptide expression and dental caries experience in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9):3883-3888.
228. Thorp MA, de Waal PJ, Prescott CA. Extreme microglossia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(5):473-477.
229. Trager JD. Recurrent oral and vulvar ulcers in a fifteen-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(6):397-401.
230. Trager JD. Sexually transmitted diseases causing genital lesions in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15(2):323-352.
231. Treister NS, Magalnick D, Woo SB. Oral mucosal pigmentation secondary to minocycline therapy: report of two cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(6):718-725.
232. Triglia JM, Nicollas R, Ducroz V, Koltai PJ, Garabedian EN. First branchial cleft anomalies: a study of 39 cases and a review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(3):291-295.
233. Turgut M, Yenilmez A, Can C, Bildirici K, Erkul A, Ozyurek Y. Fibroepithelial polyp of glans penis. *Urology* 2005; 65(3):593.
234. Ungari C, Poladas G, Giovannetti F, Carnevale C, Iannetti G. Pindborg tumor in children. *J Craniofac Surg* 2006; 17(2):365-369.
235. Van Damme PA. Noma. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(2):73.
236. Van CP, Sys L, De BT, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(1):1-17.

237. Vargas PA, Perez DE, Jorge J, Rangel AL, Leon JE, Almeida OP. Denture hyperplasia with areas simulating oral inverted ductal papilloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 Suppl 2:E117-E121.
238. Vargas PA, Carlos-Bregni R, Mosqueda-Taylor A, Cuairan-Ruidiaz V, Lopes MA, de Almeida OP. Adenomatoid dentinoma or adenomatoid odontogenic hamartoma: what is the better term to denominate this uncommon odontogenic lesion? *Oral Dis* 2006; 12(2):200-203.
239. Varghese BT, Sebastian P, Ramachandran K, Pandey M. Actinomycosis of the parotid masquerading as malignant neoplasm. *BMC Cancer* 2004; 4:7.
240. Vieira AP, Meneses JM, Jr., Maia RL. Cementoblastoma related to a primary tooth: a case report. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(2):117-119.
241. Wang AY, Kadkade R, Kahrilas PJ, Hirano I. Effectiveness of esophageal dilation for symptomatic cricopharyngeal bar. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(1):148-152.
242. Watson-Creed G, Saunders A, Scott J, Lowe L, Pettipas J, Hatchette TF. Two successive outbreaks of mumps in Nova Scotia among vaccinated adolescents and young adults. *CMAJ* 2006; 175(5):483-488.
243. Weinzweig J, Panter KE, Spangenberger A, Harper JS, McRae R, Edstrom LE. The fetal cleft palate: III. Ultrastructural and functional analysis of palatal development following in utero repair of the congenital model. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(7):2355-2362.
244. Wetmore RF, Bartlett SP, Papsin B, Todd NW. Heterotopic gastric mucosa of the oral cavity: a rare entity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 66(2):139-142.
245. Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3):481-485.
246. Wrenn K. The perils of vinegar and the Heimlich maneuver. *Ann Emerg Med* 2006; 47(2):207-208.
247. Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004; 70(2):312-322.
248. Zalvan C, Bentsianov B, Gonzalez-Yanes O, Blitzer A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Dermatol Clin* 2004; 22(2):187-195.
249. Ziari M, Shen S, Amato RJ, Teh BS. Metastatic renal cell carcinoma to the nose and ethmoid sinus. *Urology* 2006; 67(1):199.

CAPÍTULO 14

LA MAMA.

*“Sus senos en mis manos tengo,
En mi boca su boca, y su blanco
Cuello devoro con irrefrenable
Furia . . .”*

Pablo el Silenciaro (circa 563 AD)

Los senos son para algunos, el símbolo de la maternidad, la nutrición y la seguridad, para otros representan la belleza y la feminidad.

Desde siempre, los diferentes actores de la *tribu humana* (Homini) han sido mamíferos (animales vertebrados cuyas hembras alimentan a sus crías con la leche de sus mamas o sus tetas), incluyendo al bípedo que conocemos como “el hombre”. Hasta el momento no es posible explicar, dentro del desarrollo de la cultura humana, que maravillosamente se manifiesta por el lenguaje hablado, las ideas, las creencias o el comportamiento, el por qué algunos grupos de este clan, promueven omisiones que nos suelen confundir, como el hecho de que, algunos, indiquen el empleo de sustitutos de la leche materna, en vez de fomentar la lactación; en este tenor aquellos que así lo hacen, en realidad son un ejemplo de la posible involución, afortunadamente hasta ahora, de sólo algunos cuantos.

Al margen de ello, sin duda el término **mamá** nos recuerda la relación sublime entre el bebé y la madre durante la lactación y ciertamente no existe otra estructura de la anatomía femenina más resaltada que las glándulas mamarias.

Formación y desarrollo.

Las mamas (o senos) en realidad son glándulas sudoríparas modificadas, cuya formación inicia entre la cuarta y la sexta semana fetal, cuando las células epidérmicas emigran hacia el mesénquima subyacente, por ahí de los 35 días de gestación, originando una verdadera “*cordillera*” mamaria (línea de la leche). Esta se extiende lateralmente y en ambos lados, desde la base de las extremidades superiores en la axila, hasta el desprendimiento de las inferiores en la ingle. Generalmente los extremos se atrofian a partir de la décima semana quedando únicamente la parte intermedia, localizada a la altura de los pectorales, lo que se conoce como “primordio mamario”. Un poco más adelante, en esto acúmulos epiteliales, se forman los conductos galactóforos y las glándulas mamarias, complementándose con los tejidos fibroso y adiposo del mesénquima que le rodea.

Del tejido mamario brotan de 15 a 20 cordones sólidos que al recanalizarse darán origen a los conductos a través de los cuales drenará, en su momento, la leche proveniente de los lóbulos. La areola se forma hacia el quinto mes y en ella se abren los conductos en una depresión denominada “fosa epidérmica”, de donde se proyectará el pezón, mediante la proliferación del mesenquima de la zona, poco después del nacimiento. El conjunto está sostenido sobre la pared anterior del tórax por unos septos fibrosos que se extienden desde la fascia pectoral hasta la dermis y que responden al nombre de ligamentos de Astley Cooper (1768-1841).

Durante toda la niñez, el tejido mamario, presente en los niños de ambos sexos, está compuesto por un tejido en el que se distinguen los conductos cubiertos de epitelio, rodeados de tejido conectivo. Así permanece hasta que llega la pubertad, en la cual las de las niñas cambian debido a la influencia de los estrógenos, progesterona y en algún momento, la prolactina. Para que el desarrollo sea adecuado, también se requieren tiroxina (T4), hormona del crecimiento (HC) y corticoides adrenales; la deficiencia de algunas de ellas, ocasiona defectos de su formación. Las de los varones permanecen “inmaduras” toda la vida. Finalmente, como reflexión, la mama sólo se vuelve una verdadera glándula de secreción externa a lo largo del embarazo, para funcionar como tal únicamente durante la lactación; en consecuencia, como glándula, su vida es verdaderamente efímera, ya que al cese de la misma se atrofia de manera importante, aunque histológicamente existe evidencia de que ya ha cumplido su función, al identificarse remanentes de tejido secretor. Después de los cuarenta años de edad, se empieza a atrofiar, aunque siempre se podrá identificar algo del parénquima secretor que suele responder al manejo hormonal de la menopausia o a la secreción suprarrenal.

Anatomía quirúrgica.

Por razones obvias, en el texto se hace mayor referencia a la mama femenina, sin embargo, se dedica más adelante un apartado especial sólo a la masculina.

En ambos sexos, durante la niñez, el pezón es pequeño, pero la areola está bien formada. El tejido mamario es retroareolar y no se extiende más allá de sus bordes; histológicamente los alvéolos son muy escasos, sin embargo el drenaje linfático ya es idéntico al de los adultos. En la mama de la pubertad femenina (telarquía), tanto el pezón como el seno, crecen adquiriendo la forma femenina que se conservará por el resto de la vida aún a pesar de los cambios ocasionados por la edad.

En la areola se encuentran unas glándulas sudoríparas apócrinas, que se aprecian con claridad y llegan a aumentar de tamaño durante el embarazo y la lactación. Se les conoce como glándulas de Montgomery (1797-1859).

Es extraordinariamente importante tener presente que el seno puede adoptar muchas formas, pero el tamaño de su base es bastante constante, extendiéndose a la altura de la línea media clavicular, desde la segunda hasta la sexta costilla, aunque no es raro encontrar una capa delgada de tejido mamario que puede llegar por arriba hasta la clavícula y por debajo hasta la octava costilla. Hacia adentro, se acepta en general que se encuentra sobre el pectoral mayor, pero en realidad podría llegar hasta la línea media. Por fuera suele proyectarse, más allá del pectoral, sobre el serrato anterior e incluso hasta el borde del dorsal ancho. Existe una extensión hacia la axila,

que precisamente se denomina “*cola mamaria axilar*” (de Spence circa 1800 AD) lo que evidencia que **no** se trata de una glándula de base redonda, sino que semeja una pera con la orientación hacia el hueco axilar. Este extremo puede variar de mujer a mujer, pero en algunas se palpa con facilidad y es posible verla incluso durante la menstruación o la lactación, llegándose a confundir con una masa, ya sea de origen mamario o graso. La asimetría entre ambos senos, no es excepcional.

Hasta en el 70% de los recién nacidos (de ambos sexos) están bien definidos los botones mamarios, lo que se debe al efecto de los estrógenos maternos, situación que desaparece rápidamente; sin embargo en algunas niñas, llegan a persistir o aparecer entre los 1 y los 3 años y en los niños a durar hasta 10 meses. Estos casos de telarquia prematura, generalmente son variantes sin problemas, pero algunos, poco usuales, son manifestación de hipotiroidismo y ocasionalmente de una manifestación temprana de pubertad precoz sobre todo en nenas de más de dos años de edad.

Sin embarazo, el tejido mamario consiste básicamente de tejido fibroso escaso y conductos; los alvéolos apenas si se llegan a identificar microscópicamente. Antes que inicie la lactación, durante la gestación, los alvéolos se proyectan desde los conductos hacia el tejido fibroso y el aumento de volumen suele ser considerable. Los 15 a 20 conductos como ya se señaló, se abren en la “cima” del pezón y cada uno tiene una dilatación o vejiga subareolar que sirve como reservorio de leche. Todo el tejido mamario está inmerso en el tejido graso subcutáneo lo que hace difícil palpar los lóbulos, que son la unidad básica de la mama y que se proyectan de forma radial desde el pezón, estando separados entre sí por septos fibrosos. **No hay grasa** por detrás del pezón y la areola.

Por debajo de toda la glándula, se encuentra una condensación de la fascia superficial que se continúa con la fascia de Scarpa (1747-1836). Entre este espesamiento y la fascia profunda del pectoral mayor, se encuentra el espacio submamario, de mucha importancia porque por él se desplazan algunos linfáticos. Cuando la cola mamaria es extensa, se coloca sobre la cara interna de la axila y en algunas ocasiones llega a penetrar por debajo de la fascia profunda del piso axilar.

La protuberancia de los senos de las mujeres jóvenes se resalta siempre en las obras de arte. En las ancianas son péndulos y . . . rara vez llaman la atención de los artistas. Las primeras están sostenidas por las ya mencionadas bandas fibrosas de Cooper, que en cuanto se atrofian con el paso de los años, simplemente, las dejan caer. Cuando se contraen alrededor de una lesión maligna, ocasionan el signo característico conocido como “piel de naranja” por retracción de la piel ya que están fijos a la fascia del pectoral mayor.

La irrigación se origina de las arterias torácica externa, mamaria interna e intercostales así como algunas provenientes de la acromio-torácica. De particular importancia es el drenaje venoso que, siguiendo a las arterias mencionadas, se vacían en otras venas que reciben sangre de las vértebras y la caja torácica, de ahí el por qué la diseminación hematógena de algunas lesiones malignas compromete tempranamente esas estructuras.

El drenaje de la linfa **debe** entenderse con toda claridad. Los capilares linfáticos forman una red rica en anastomosis *privada de válvulas*, de tal manera

que el avenamiento se puede dar de forma radial hacia cualquier punto del compás, dependiendo de algunas cosas tan simples como lo apretado de la ropa o las manos del cirujano, pero una vez que la linfa ingresa hacia los vasos linfáticos, donde el flujo se torna unidireccional y no existe reflujo, debido a que ahí sí hay válvulas. La mayoría de ellos drenan hacia la axila (85%) o hacia la mamaria interna (14%). Las partes superficiales del seno, fluyen hacia un plexo subareolar denso descrito por Sappey (1810-1896), las profundas lo hacen al submamario, comunicándose ambos entre sí. Estos plexos desaguan en el grupo pectoral de los ganglios axilares y en caso de existir la cola, lo hace en los escapulares. La convexidad superior se vacía en el grupo infraclavicular, la convexidad lateral la envía *ja través de la línea media!* al plexo submamario del seno contralateral, la convexidad inferior comunica, a través de la pared abdominal, con capilares linfáticos del tejido areolar extraperitoneal y a través del diafragma, a los nódulos mediastinales. En condiciones normales no debe seguir esa dirección, pero la palpación innecesariamente enérgica de una mama, el manejo brusco durante una biopsia o la manipulación violenta durante la mastectomía, son suficientes para que la linfa se “exprima” a través de esos canales intercomunicantes y avalvulares.

Los ganglios axilares se concentran en los grupos externo, anterior, posterior, central, interpectoral y apical, el que por cierto se localiza detrás del tendón del pectoral menor. Está en continuidad con el grupo externo y recibe el drenaje de todos los demás. Este último, junto con los supraclaviculares, drenan hacia el tronco linfático subclavio que a su vez se abre hacia los grandes vasos venosos directamente a través del conducto torácico o el tronco yugular.

Como recordatorio el **nódulo centinela** no es una estructura de la mama normal. Así se denomina al primer ganglio a donde drena el área en la cual se encuentra una lesión maligna. Actualmente, para poder identificarlo, aprovechando lo denso de la red linfática, se inyecta un colorante azul y/o albúmina marcada con material radioactivo en el plexo de Sappey.

Anomalías congénitas y de desarrollo.

La *politelia* (poli + Gr. *thēlē* = pezón) o pezones múltiples, afecta al 1%-2% de la población en general y podría estar asociada con defectos cardiovasculares y genitourinarios. Además de encontrarse a lo largo de la línea de la leche, se han reportado algunos casos de pezones supernumerarios en el periné, la espalda o las nalgas. Tienden a ser tan pequeños que se confunden con lunares, hemangiomas e incluso melanomas. Pueden ser únicos o múltiples, uni o bilaterales, a veces es una característica familiar. Son discretamente más frecuentes en los varones.

Los *pezones invertidos* no son raros, en general se resuelven espontáneamente con el paso del tiempo. La ***inversión adquirida*** unilateral llega a ser manifestación de cáncer o mastitis. Otros problemas suelen ser el pezón bífido o doble. En caso de comprometer a la lactación, deberán corregirse quirúrgicamente.

La *polimastia* o la presencia de mamas supernumerarias, es menos frecuente que la *politelia* y, este tejido mamario extra, al igual que la *politelia*, se puede localizar en cualquier sitio de la cordillera mamaria, aunque en general se le encuentra debajo de un seno normal, en el abdomen o la axila. Este tejido se tiende a hacer más

evidente a partir de la pubertad, el embarazo y la lactancia. La mayoría de las veces se extirpan por razones cosméticas; otras por molestias durante la menstruación. En la localización axilar hay que diferenciarles con la cola de Spence. Existen casos raros de cáncer en estas mamas supernumerarias

La *amastia* (ausencia del seno), puede estar asociada a defectos de la pared torácica, algunas veces tan serios como el síndrome de Poland (1820-1872) que cursa con *pectus excavatum*, privación del músculo pectoral mayor, *microsindactilia*, ausencia de la mano y problemas genitourinarios. **¡Advertencia!** ninguna tumoración retroareolar, que se palpe en una niña, debe ser retirada banalmente ya que el procedimiento podría remover al primordio mamario y *ocasionar* *amastia* iatrogénica, lo que también puede ser provocado por biopsia, radiación u otro trauma, como puede suceder en la toracotomía lateral. **¡Cuidado!** cuando la mamá refiere que su niña tiene una “bola” en el pezón; lo más probable es que sea tejido mamario normal.

La *atrofia* de los senos después de la telarquía suele deberse a anorexia nerviosa, dietas estrictas, ejercicio excesivo, falla ovárica prematura, esclerodermia y enfermedades crónicas graves.

La *hipertrofia* mamaria, o crecimiento masivo en una adolescente, puede ser uní o bilateral. Este aumento de volumen suele darse rápidamente poco después de la telarquía, e incluso es tan dramático que llegan (cada uno), a pesar 10 kilos o más. Esto genera cambios cutáneos (piel de naranja) e incluso necrosis de la piel. Se atribuye a hipersensibilidad del órgano terminal a las hormonas gonadales, aunque el número de receptores hormonales es normal. Se ha sugerido su origen inmunológico y se llega a asociar a enfermedad de Hashimoto, artritis reumatoide y *miastenia gravis*.

Manejo de la masa palpable del seno.

Estas lesiones, que preocupan a todos, pueden ser de origen benigno o maligno. El fibroadenoma es la masa benigna más frecuente y la maligna es el carcinoma ductal invasor. La mayoría de las lesiones son benignas, pero dado que el cáncer es frecuente, siendo la segunda causa de muerte entre las mujeres, evidentemente hace genuina la preocupación social y la personal, ante el fantasma de una mutilación y desde luego el fallecimiento. Por ello, una metodología diagnóstica eficiente y precisa, puede maximizar su detección y minimizar el gasto en procedimientos innecesarios.

Examen manual completo.

Además de los senos, incluye al tórax, las axilas y los ganglios linfáticos regionales. En las mujeres en edad fértil, la exploración debe efectuarse de preferencia la semana posterior al inicio de la regla ya que en ese momento, el tejido mamario se encuentra menos ingurgitado.

Las masas benignas generalmente no ocasionan cambios cutáneos, son lisas, de consistencia blanda a firme pero no pétrea, móviles y con márgenes bien definidos. Las malignas, son muy duras, poco o inmóviles, fijadas a los tejidos vecinos incluyendo la piel (de naranja) y el tejido blando.

Con las manos se pueden detectar hasta el ¡44% de las lesiones malignas!

Recursos de imagen.

La mayoría de los disponibles actualmente se basan en la identificación de alteraciones anatómicas, pero no señalan las causas fisiopatológicas que les dieron origen.

Los disponibles son el ultrasonido (US), las mamografías diagnósticas y digitales y la resonancia nuclear magnética.

El US permite diferenciar a los quistes (que son el 25% de las masas mamarias) de los tumores sólidos. No es un estudio de tamiz, pero sí de utilidad para detectar algunas lesiones en mujeres con tejido mamario muy denso.

La *mamografía diagnóstica* tiene sensibilidad, para detectar cáncer, de hasta el 87%, especificidad del 88% y factor de predicción de hasta el 22%.

La *mamografía digital* tiene las mismas bondades que la anterior, pero además de permitir el envío electrónico de las imágenes para valoración por expertos a distancia, tiene menos artefactos y mejor imagen.

La *resonancia nuclear magnética* es menos eficiente que la mamografía para detectar cáncer “in situ” y lesiones menores de 3 mm. Sin embargo, parece ser que es útil en el estudio de mujeres con prótesis de silicón y en aquellas en las que la mamografía y el US son problemáticos, entre las que se encuentran, las sometidas previamente a cirugía conservadora de la glándula, aquellas en las que se sabe que son portadoras de un carcinoma o en las que se debe descartar enfermedad multifocal, ipsilateral y contralateral. Lo mismo se aplica para casos con metástasis de un primario desconocido o aquellas con mucho tejido cicatrizal o parénquima mamario muy denso. Es de utilidad también para detectar cáncer en hembras con susceptibilidad genética, en cuyos casos se ha demostrado mayor sensibilidad sobre la mamografía, así como para discriminar mejor entre lesiones benignas y malignas; sin embargo tiene menos especificidad que la mamografía y en consecuencia se requiere de otros recursos de evaluación. Es de sensibilidad muy limitada para la detección del carcinoma ductal “in situ”.

Estudios tisulares.

Evidentemente son fundamentales. Las muestras se pueden obtener de diferentes formas, entre las que se encuentra la aspiración con aguja fina (AAF), la biopsia del centro de la lesión (BCL) y la biopsia excisional (BE).

El primer paso en la evaluación de la masa palpable del seno, es la *aspiración con aguja fina* (AAF). Por medio de una aguja del número 22 o 25 se aspira totalmente el contenido de una lesión quística o se toma una muestra de las lesiones sólidas para citología. Obviamente esto resuelve la gran mayoría de los quistes, sin embargo en alguno esto no sucede, quedando “lesionada” su pared, lo que dificulta más la interpretación de los estudios de imagen, por ello es conveniente dejar pasar dos semanas después de la aspiración para realizarlos, además de informar detenidamente al radiólogo del caso. La aguja también es útil para que con el US o imagen estereotáctica se pueda facilitar el acceso a lesiones que no se palpan con facilidad.

Cuando se obtiene(n) buena(s) muestra(s) de las lesiones sólidas, la AAF tiene sensibilidad del 98 % al 99% para el diagnóstico de malignidad, con valor de predicción del 99% y de predicción negativa de entre el 86% al 99%. Lamentablemente, no todas las muestras son adecuadas (28%). Esto se debe no tanto al recurso sino a la experiencia de quien ejecuta la aspiración, por eso el entrenamiento debe ser estricto.

La *biopsia del centro de la lesión* (BCL) se obtiene con una aguja cortante del 14 al 18, previa infiltración de anestésico local. Se toman, para estudio histológico, de dos a seis cilindros del centro de la lesión. En ocasiones el US y/o la imagen estereotáctica, son muy útiles para guiar la aguja hacia el sitio en donde se encuentra una lesión pequeña no palpable. Su sensibilidad llega a ser de hasta el 99% para el diagnóstico de malignidad en lesiones palpables y en las no palpables con los apoyos de imagen ya referidos, de hasta el 93%. Las muestras suelen permitir diferenciar entre lesiones “in situ” y carcinomas invasores, así como para identificar niveles de receptores hormonales. Este procedimiento tiene el inconveniente relativo de requerir más tiempo, personal hábil y muy entrenado y la administración de anestésico.

La *biopsia excisional* evidentemente es el estándar de oro para evaluar las masas mamarias. Se tiene que efectuar en el quirófano, bajo anestesia local o general y por medio de ella se remueve toda la lesión. No sólo es diagnóstica, sino que suele ser terapéutica si la masa lo permite y los bordes quirúrgicos son suficientes. En tumores muy grandes, la biopsia “incisional” mediante la cual se toma solo una muestra representativa de la lesión, es de utilidad, pero su indicación estará condicionada a BCL fallida para establecer el diagnóstico.

La combinación de BCL, AAF e imagen se ha denominado la *prueba triple*. Cuando los resultados concuerdan, la certeza diagnóstica es de casi el 100%.

En resumen, si el médico confirma en la primera consulta, que la paciente es portadora de una masa palpable, de acuerdo con la edad, la AAF se debe efectuar en esa oportunidad.

Obviamente si es un quiste el asunto queda resuelto. Si se trata de una lesión sólida además de enviar la muestra a estudio histológico, se deberá solicitar US y mamografía si la mujer es menor de 40 años, y de ser posible efectuar la biopsia del centro de la lesión. Cuando los datos del estudio citológico del líquido, las características de los estudios de imagen y el resultado de la BCL orientan a una lesión benigna, habrá que volver a revisar a la enferma de cuatro a seis semanas después. Si la triple prueba es positiva a malignidad, la enferma debe ser referida a cirugía. En caso de que los resultados no sean concluyentes, se indica la biopsia a cielo abierto.

Secreción a través del pezón.

Se le relaciona las más de las veces con alguna patología mamaria benigna, pero independientemente de ello, genera una gran ansiedad y frustración a muchas pacientes que lo padecen. En el 11% de los casos, la etiología es una lesión maligna.

En algunas ocasiones se debe a alteración fisiológica como la resultante de la ingesta de anticonceptivos orales y medicamentos antihipertensivos, hipotiroidismo

o adenoma pituitario, caracterizándose por una secreción bilateral blanca o verdusca, provocada por la compresión mamaria y expulsada a través de varios conductos. En la pubertad, una causa frecuente es la galactorrea por medicamentos, niveles elevados de prolactina y excesiva estimulación del pezón.

Cuando se debe a lesión demostrable, lo primero que llama la atención es que sea unilateral y salga líquido seroso y/o sanguíneo, a través de un orificio bien identificado de manera espontánea. Es evidente que habrá que descartar embarazo o lactación. La mayoría de las veces se asocia a papiloma. Como un dato a tener en cuenta, es que este signo, en los varones, está más asociado a carcinoma que en las mujeres. Su estudio se basa en la citología, estudios de imagen y ductografía.

Las muestras del líquido se obtienen por masaje glandular o el empleo de un tiraleche. Recientemente se introdujo el lavado del conducto y la toma de muestra por ductoscopia.

En los casos en que se sospeche enfermedad de Paget, el espécimen se debe obtener por raspado o aspiración con aguja fina.

La *citología de la secreción* no es una prueba del todo confiable, sin embargo, es un recurso aceptable. La causa más frecuente del problema es la enfermedad fibroquística. Los frotis muestran células espumosas, fondo proteináceo y algunas células epiteliales de los conductos. En los casos de ectasia ductal, la secreción es muy parecida a la anteriormente mencionada, pero suele ser más espesa y da la impresión de empedrado. En los casos de mastitis se identifican muchos neutrófilos.

La ocasionada por papilomas muestra racimos papilares con células ductales discretamente atípicas, asociadas a otras columnares, macrófagos espumosos y células mioepiteliales y apócrinas, aunque a veces no se pueden diferenciar de las anteriores. En los casos de carcinoma papilar, los frotis revelan racimos monótonos abundantes con algunas células atípicas aisladas y a veces racimos tridimensionales de células epiteliales. En otras lesiones cancerosas, se distinguen muchas células atípicas con cambios nucleares que sugieren su malignidad, con un fondo sanguíneo; de hecho no está por demás buscar rutinariamente sangre oculta en las muestras.

En los casos de enfermedad de Paget se reconocen con facilidad las células malignas que tienen un núcleo central y citoplasma claro muy abundante. El fondo contiene material queratínico, células inflamatorias y células escamosas. Estas células tienden a ser positivas a la inmunotinción de receptores de estrógenos o progesterona y de los antígenos carcinoembrionario y de membrana epitelial.

Los casos aislados de melanoma maligno del pezón se ven casi igual, pero tienen una reacción positiva a las proteínas S-100 y HMB-45.

Se requiere de estudios de imagen para precisar el diagnóstico, como la mamografía y el US. Si se percibe una masa, obviamente, se requiere su extirpación.

Inflamaciones.

Las **mastitis** (inflamación de la glándula mamaria) es, generalmente, la consecuencia de un número de reacciones de naturaleza celular y de factores solubles, que trabajan en conjunto para eliminar microorganismos invasores. La

naturaleza de la respuesta puede variar en relación a las características de esos microorganismos y a la capacidad de la inmunidad innata del tejido mamario.

La *mastitis neonatal* es rara en los recién nacidos de ambos sexos, aunque es más frecuente en los del sexo femenino (2:1). Puede comprometer a todo el tejido mamario (primordio) y complicarse con septicemia. El agente causal más común es *S. aureus*, actualmente se aíslan con más frecuencia varias sepas resistentes a la meticilina. Hasta el 50% de los casos se presentan como abscesos, que requieren de drenaje quirúrgico, recomendándose una incisión periareolar para evitar el daño al tejido mamario infantil, ya que de ocasionarse, puede alterar gravemente el desarrollo de la mama y posteriormente la lactación.

La *mastitis en la adolescente* (no embarazada) suele darse por trauma (incluso por el juego sexual), la depilación que llega a infectar los tubérculos de Montgomery, las perforaciones del pezón, así como la compresión de una lesión de acné entre otras. También se ha asociado a problemas morfológicos como ectasia ductal o la baja generalizada de defensas por enfermedades crónicas; sin embargo nunca está por demás pensar, a pesar de que se niegue, en la posibilidad de preñez.

También se ha considerado que podría estar condicionada por hiperprolactinemia, que ocasionaría ectasia ductal; esto no ha sido del todo demostrado por lo que no es recomendable, por lo menos de inicio, el manejo con bromocriptina.

La *mastitis aguda* se presenta en el 2% de las mujeres embarazadas (mastitis de la lactación), la mayoría de las veces en el postparto temprano y con menor frecuencia durante el embarazo mismo. Se suele clasificar en *obstructiva* en la cual un conducto se bloquea ocasionando estasis láctea e infección secundaria (80%-90). *S. aureus* es el responsable la mayoría de los casos, en otros se aísla por *Streptococcus piogenes*, *Micrococcus Diógenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunos otros.

También, suelen atribuirse a *trauma* del pezón, grietas o contaminación por la faringe del bebé. No hay que olvidar que la leche del seno afectado puede tener cifras altas de leucocitos. Las bacterias entran por los canales galactóforos del pezón o por grietas (y a veces lesiones en la piel) lo que llega a terminar en la formación de un absceso.

Una característica es el hecho de que no existe diseminación temprana, lo que se debe precisamente a las bandas de Cooper, que a veces tienden a enmascarar un absceso, el que sin tratamiento suele crecer preocupantemente.

Si la fase aguda no se controla, puede evolucionar a mastitis crónica, ectasia ductal, formación de quistes, fibrosis, formación de tejido cicatrizal y retracción del pezón o de alguna zona de la mama. Estos cambios evidentemente trastornan la textura glandular y a la exploración pueden desorientar al clínico.

El manejo es a base de calor local, antibióticos (de acuerdo a la bacteriología) y en su caso drenaje.

Ocasionalmente hay casos de mujeres adultas, no embarazadas ni púerperas, en las que se presenta un cuadro severo de mastitis. Desde luego dentro el diagnóstico diferencial, sobre todo si no hay respuesta adecuada rápida al manejo, se debe sospechar cáncer inflamatorio, sin embargo hay que tener en mente que éste se presenta más en mujeres mayores de los 40 años de edad. Es conveniente no

olvidar, el hecho de que quienes la padecen, tienen más posibilidades de presentar en promedio más cáncer de mama un año después al hecho, que quienes nunca la han sufrido, por lo que la vigilancia periódica en ellas debe ser muy estrecha.

Histológicamente se aprecia infiltrado inflamatorio agudo, algunas veces acompañado de grupos de células epiteliales de los conductos, con atipia inflamatoria (anisonucleosis y nucleolo prominente), sin embargo en ocasiones los cambios son degenerativos y evidentemente despiertan la sospecha de malignidad, como sería el caso del carcinoma inflamatorio. Sin embargo el conjunto de datos clínicos, puerperio inmediato, lactación, dolor, tumor, calor y rubor, más inflamación microscópica con fibroblastos, células epiteloides, histiocitos, células gigantes multinucleadas y células apócrinas, orientan más hacia la etiología inflamatoria benigna.

Se trata de un problema serio que requiere atención inmediata, pudiéndose complicar en la fase aguda con choque séptico. En los casos de abscesos, estos tienden a recurrir (50%) y acompañarse de necrosis y cicatrización deformante.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con tromboflebitis de la vena toracoepigástrica (enfermedad de Mondor [1885-1962]), cáncer y trauma.

Las *mastitis no asociadas a la lactación* en mujeres maduras, además de las causas mencionadas en referencia a las adolescentes no embarazadas, pueden generarse por quistes epidérmicos, infecciones de la piel, hidradenitis, enfermedad quística de la mama, infecciones de glándulas sebáceas, chancro sifilítico o goma. Por cierto, las lesiones luéticas no son excepcionales en el pezón, el cual se inocula habitualmente, a partir de una úlcera sifilítica en la boca de algún compañero sexual, lo que obliga al tratamiento de la pareja.

La *mastitis crónica* incluye a la de células plasmáticas y a la ectasia ductal o comedomastitis, caracterizada porque los conductos galactóforos están bloqueados por un material cremoso espeso. Clínicamente se distingue por una masa retroareolar o en el centro de la glándula, rara vez acompañada de secreción del pezón e histológicamente se caracteriza por infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos polimorfos, algunos macrófagos y desde luego células plasmáticas.

La *mastitis granulomatosa* es rara, afecta al 0.44% de las mujeres con patología mamaria y se suele presentar con aumento de volumen generalizado, masa bien definida, retracción del pezón, senos cutáneos múltiples y úlceras cutáneas. Esto se llega a acompañar hasta en el 60% de los casos de linfadenopatía. Histológicamente el hallazgo común son los granulomas, infiltrado de células inflamatorias, células gigantes con múltiples núcleos, necrosis y lobulitis linfocítica.

En ocasiones se identifican, por medio de tinciones especiales, algunos microorganismos como *Mycobacterias*, otras bacterias y hongos. Se considera que de ser el caso, la infección del parénquima mamario se puede originar por contigüidad o a través de la vía linfática o hematógena.

En determinados casos, no se logra establecer la etiología y lógicamente se denominan “idiopáticas”. Sin embargo, no se deben clasificar como tales, hasta haber agotado todos los recursos diagnósticos entre los que se incluye la biopsia, las tinciones especiales, cultivos y estudios de imagen.

En resumen se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades con cuadros clínicos variados que incluso llegan a semejar cáncer inflamatorio de la mama.

En ocasiones se le llama mastitis tumoral postlactación, se maneja con medidas locales, a veces con corticoides y rara vez, cirugía.

En los casos de la *ectasia*, los conductos comprometidos al inflamarse y estar dilatados, se rompen y dan origen a masas subareolares o periareolares que algunas veces se calcifican. La biopsia muestra escamas, cristales de colesterol restos de queratina e histiocitos, algunas veces es muy marcada la atípia inflamatoria del epitelio ductal y llegan a identificarse con facilidad fragmentos de tejido de granulación. El diagnóstico diferencial, cuando está localizada, debe hacerse con los quistes epidérmicos de inclusión, en los cuales **no** se identifican células epiteliales de los conductos ni atípia reactiva.

El *silicón líquido* es un material inerte que se ha empleado con fines cosméticos. Además de poder pasar al torrente sanguíneo y ocasionar un cuadro muy semejante al del embolismo graso, localmente ocasiona una reacción caracterizada por la presencia de células gigantes con núcleos múltiples y vacuolas intracitoplasmáticas, que contienen partículas de silicón, que es material amorfo traslúcido, que se colorea con la tinción de Diff-Quick y es un elemento químico no metálico, perteneciente a la familia del carbón, el cual, por cierto, ahora se ha vuelto parte indispensable de la vida contemporánea.

Mediante la tinción de Giemsa se resaltan como partículas refractarias; en casos dudosos se puede recurrir al análisis con dispersión de la energía de los RX.

También se identifican cuerpos asteroideos intracitoplasmáticos, histiocitos y linfocitos. Lo interesante es que se llegan a encontrar en los nódulos linfáticos axilares, incluso en ocasiones, en los contralaterales. La mayoría son “silenciosos” aunque en algunos casos se refieren, como ganglios de consistencia dura y dolorosa.

Los *abscesos*, como ya se mencionó, suelen ser complicación de las mastitis. Merecen especial atención los *subareolares* que con alguna frecuencia se asocian a fistula galactófora, la que llega a drenar por años, manifestándose como un orificio en la vecindad de la areola. La patogénesis se explica por la inflamación y/o infección de un conducto terminal, la cual va seguida de la colección purulenta asociada a metaplasia escamosa del conducto. La cronicidad ocasiona que éste se bloquee con tapones de queratina lo que inicia los cuadros infecciosos de repetición hasta que se forma la fistula. Al sanar la piel por encima de la lesión ductal, se inicia nuevamente el ciclo, lo que acaba desesperando a la paciente y al médico tratante. Actualmente se ha intentado agrupar a esta patología, dentro del *complejo de mastitis periductal y ectasia ductal*, en el que se incluyen pacientes con drenaje sanguíneo por el pezón o con otras características como la inversión y dolor del mismo. En realidad es posible, que sea preferible mantener la definición específica del proceso infeccioso, que debe ser manejado básicamente con resección de todo el tejido subareolar inflamado, incluyendo el conducto ocluido y la porción afectada del pezón.

El *pezón* puede ser asiento de alguna patología particular como es el caso del eczema bilateral, que de estar sólo localizado a ellos, se considera como una manifestación menor de la dermatitis atópica; lo más común es que existan lesiones en otros sitios. Se caracteriza por sus lesiones eritematosas con edema, vesículas

y exudado tanto en los pezones como las areolas además de lesiones secundarias a rascado. La dermatitis atópica habitualmente está asociada con mecanismos relacionados con anticuerpos y la inmunoglobulina E (IgE).

En 1874, James Paget describió unos cambios benignos en el pezón, como “una superficie de carne viva, intensamente roja y florida”, que precedía a la aparición de una enfermedad maligna en uno o dos años. Actualmente sabemos que los cambios del pezón, en realidad se deben a células cancerosas, que provenientes de los conductos subareolares, invaden la cubierta cutánea. A veces se confunde con el eczema. También afecta a los varones. Los pormenores se discuten más adelante en este capítulo.

La **necrosis grasa**, se presenta como una masa indurada y puede confundirse con carcinoma mamario. Su causa más frecuente es el trauma, sin embargo en muchos casos este no se recuerda. Desde luego se llega a presentar también en el tejido de cicatrización de mujeres con cáncer del seno, manejado quirúrgicamente o con radiación, lo que obviamente preocupa considerablemente. Mediante la aspiración, es posible demostrar glóbulos de grasa e histiocitos espumosos o “lipófagos”, fibroblastos atípicos células gigantes multinucleadas y un fondo granular con pigmentos sanguíneos; en etapas tempranas, después del traumatismo se aprecia extravasación sanguínea. También se identifican racimos aislados de células epiteliales con atipia reactiva de origen ductal, lo que puede llevar al diagnóstico equivocado de cáncer; el patólogo puede basarse, para establecer la diferencia, en lo escaso de los agrupamientos y la poca cohesión de sus células. Sin embargo no hay que olvidar que en una glándula con cáncer, puede coexistir necrosis grasa.

Cambios benignos misceláneos.

La mama está conformada por tejido graso y conectivo además de epitelio. Normalmente son nodulares durante la edad fértil con cambios de volumen cíclicos, llegando en algunos casos a aumentar hasta un 50% durante el ciclo menstrual, particularmente en las adolescentes con los cambios iniciales de la mama púber. Estos al continuar por varias décadas, pueden confundirse con problemas patológicos; sin embargo se insiste en que los ajustes cíclicos son totalmente normales, como es el caso de la hinchazón, hipersensibilidad, mastalgia e incluso algunas lesiones quísticas pequeñas, las cuales se encuentran hasta en el 90% de los especímenes de autopsia.

Una de las grandes preocupaciones es la posibilidad de recurrencia, después de que la glándula ha sido sometida a tratamiento, con alguna de las modalidades disponibles, por una lesión maligna. El tejido residual, aunque no sea portador de una reactivación u otro primario, sí es susceptible, por el manejo, de presentar cambios importantes en su apariencia histológica.

La radiación y la quimioterapia, ocasionan atipia epitelial en los conductos terminales y la fibrosis postquirúrgica puede confundirse con una masa. En otras ocasiones existen cambios reactivos como los seromas. Los datos clásicos en este contexto además de la atipia son la poca celularidad y la necrosis grasa. En contraste, las lesiones recurrentes se caracterizan por su alta celularidad, necrosis y células malignas diseminadas. Los hallazgos citológicos en tumores residuales (no

recidivas) después de la quimioterapia, incluyen células con núcleo hipercromático con cromatina vesicular, vacuolización citoplasmática y nucleolo prominente; algunas veces está presente una reacción granulomatosa más o menos extensa. La biopsia con aguja fina es un excelente recurso para el estudio estas lesiones.

Cambios relacionados con el embarazo.

En esta circunstancia, las células epiteliales aumentan el tamaño de su núcleo y citoplasma y el nucleolo se hace muy prominente. En el citoplasma se aprecian vacuolas secretoras y bordes deshilachados, con un fondo que se ve sucio, ocasionado por secreciones ricas en lípidos, conservándose la relación núcleo-citoplasma *sin* hipercromatismo nuclear ni apolotonamiento, lo que marca definitivamente la diferencia entre una lesión benigna y una maligna.

El *galactocele* es la dilatación quística de los conductos inundados por leche; la biopsia por aspiración, da un líquido lechosos que contiene muchos macrófagos llenos con gotas de lípidos; ocasionalmente se encuentran células del epitelio de los conductos dispuestas en capas unicelulares. Obviamente, la masa desaparece con la aspiración, pero si reaparece a pesar del amamantamiento, deberá extirparse quirúrgicamente.

Los *adenomas*, *fibroadenomas* y los *adenomas tubulares*, pueden existir antes de la lactación y están sujetos a cambios semejantes a los del resto del parénquima, predominando los secretorios del epitelio ductal, encontrándose en ellas anisonucleosis y nucleolos grandes. Rara vez el patólogo experimentado le confundirá con una lesión maligna. Se debe efectuar el diagnóstico diferencial con la hiperplasia lobular focal terminal, la que en ocasiones, se presenta como una masa pequeña; el frotis muestra células epiteliales relativamente bien unidas, nucleolos grandes y vacuolización citoplasmática.

Quistes.

Son comunes y aunque se pueden presentar en mujeres de todas las edades, son más frecuentes en aquellas mayores de 70 años. Los que se aparecen alrededor de la menopausia, tienden a disminuir de tamaño y la mayoría desaparecen por sí mismos, a menos que la enferma esté recibiendo sustitución hormonal. La mayoría se presenta como una masa única, aunque no es raro que sean varias. Algunas son dolorosas y con menor frecuencia se acompañan de manchado a través del pezón. Cuando se llegan a inflamar, se aprecia sobre la “bola” el eritema que también suele ser doloroso; en otros casos son totalmente asintomáticos y se descubren accidentalmente ya sea al palpase la paciente o someterse a mamografía preventiva.

El US es en realidad *el* método diagnóstico por excelencia, ya que aunque la clínica suele orientar, a veces es imposible diferenciarlos de una lesión sólida. Al estudiar con US una “pelota” aparentemente única, se descubren algunas veces otras, tanto en el seno que causa el problema como en el contralateral. Los tamaños suelen variar al igual que sus densidades y relaciones con el resto del parénquima, ya que mientras algunos están bien circunscritos, otros tienen bordes mal definidos. Algunas veces se detecta calcificación de la pared o en su interior a lo que se llama

“leche de calcio”. La mamografía no permite, a menos que exista calcificación intraquistica, diferenciarles de otras lesiones de densidad acuosa dentro de las que se incluyen algunas lesiones malignas.

El *quiste de cúpula azul*, es solitario y lógicamente, se ve azuloso antes de cortarle; obviamente lo que determina su coloración es la turbidez del contenido, otros como ya se mencionó son múltiples y pequeños y se encuentran entre el parénquima mamario; una tercera variedad son las lesiones que provienen de algún conducto principal y en su interior contienen papiloma.

Las técnicas ultrasonográficas han influido importantemente en el manejo actual de estas lesiones, sobretodo partiendo de la base que la enorme mayoría son benignos y a menudo múltiples, no requiriendo intervención a menos que duelan o tengan datos de imagen atípicos. Si bien las mujeres pueden estar preocupadas por la presencia de la lesión, su principal angustia es el que pueda ser cáncer. Si existe seguridad en el diagnóstico, y basados en que son lesiones que llegan a desaparecer o a disminuir espontáneamente de tamaño, entonces la conducta expectante es la adecuada. La aspiración simple a veces guiada por ultrasonido (o palpación) es el manejo recomendado, el líquido obtenido suele ser claro; no existe evidencia de sea de gran utilidad enviarle a citología o búsqueda de sangre oculta, aunque esta decisión dependerá de la experiencia del médico tratante. El resultado de la aspiración es la desaparición de la lesión, aunque la recurrencia es elevada (50%). Algunos autores recomiendan la inyección de aire (neumo cistograma) para valorar las paredes. Si la aspiración no se puede realizar, entonces se debe efectuar cirugía abierta. La cápsula de los quistes grandes con contenido a presión, presenta epitelio aplanado; a veces están tabicados.

Los *cambios fibroquísticos* son inducidos por hormonas; es lo que anteriormente se denominaban “enfermedad fibroquística”. Sin embargo al tratarse más de modificaciones fisiológicas que de trastornos patológicos, no deben considerarse como una enfermedad. Es más común en mujeres de la tercera década o más viejas. La etiología es incierta y se ha propuesto una pérdida del balance entre los estrógenos y la progesterona.

Las adolescentes son propensas a referir cierto grado de mastalgia y nódulos durante el ciclo menstrual. En ellas, microscópicamente se identifica “*adenosis*”, proliferación con un patrón fisiológico, en el cual los conductos pequeños se proyectan para formar numerosos acinos que se parecen a los que se dan normalmente durante el embarazo. Obviamente son autolimitados y generalmente dejan de repetirse al paso del tiempo sin dejar cambios morfológicos duraderos.

Con los años, en las mujeres mayores, se llegan a desarrollar nódulos o endurecimientos amorfos, en las cuales los conductos principales y sus afluentes se dilatan y vuelven tortuosos, con un epitelio hiperplásico y fibrosis desordenada periacinar (L. *acinus* = uva) del tejido areolar. Los quistes, de estar presentes, se originan de dilataciones de los ductos. Lo más característico es la “*epiteliosis*” (proliferación epitelial) que no forma tejido glandular pero que crece dentro de esos conductos llegando a formar hasta dos o tres capas. En ocasiones, se aprecian formaciones papilomatosas, las cuales llegan a ser verdaderamente floridas, originando masas lactiformes o sólidas, en las cuales algunas células muestran

hipercromatosis y cambios nucleares. Esto no se debe considerar forzosamente como una lesión premaligna.

Los *quistes de aceite* suelen ser únicos o múltiples, uni o bilaterales y se aprecian con la mamografía como lesiones radiolúcidas o de densidades mixtas. Suelen ser idiopáticas o desarrollarse en zonas de la mama sometidas a cirugía u otro tipo de trauma; es posible que representen el estadio final de la necrosis grasa. Algunos presentan calcificaciones con un centro radiolúcido (como un cascarón de huevo) y otros irregulares, de apariencia curvilínea. En algunas ocasiones llegan a presentar márgenes engrosados, mal definidos o bordes espiculados.

No todas los acúmulos de líquido en las mamas son quistes. Algunos son “colecciones” como los hematomas, y los ya mencionados galactoceles y abscesos.

Las colecciones de líquido, suelen relacionarse con la cirugía (bolectomia), la radioterapia y el trauma, en ocasiones son difíciles de poder distinguirse de los quistes verdaderos; ocasionalmente se aprecian nódulos parietales, colecciones trabeculadas o combinaciones de ambas. Las paredes pueden ser irregulares, lobuladas o gruesas. La mayoría de ellas se resuelven espontáneamente.

Los *hematomas* postraumáticos, en la mamografía, inmediatamente después del trauma, se aprecian como masas densas, pero esto va cambiando a medida que se licúan y se van resolviendo. Mediante el US se muestran como colecciones quísticas, algunos se confunden con quistes verdaderos.

Ya se mencionaron los galactoceles; sólo es conveniente recordar que además de asociarse al embarazo y la lactación, se llegan a presentar hasta dos o tres años después de haber suspendido la alimentación con el pecho a los bebés. Por medio de la mamografía se aprecian como masas de densidad mixta y en ocasiones son idénticos a los quistes simples aunque algunas veces son atípicos con marcado obscurecimiento. No es raro demostrar niveles aéreos.

Otras lesiones proliferantes benignas.

La *adenosis microglandular* es una lesión benigna, que se llega a presentar como una masa que se diferencia de otras adenosis porque tiene un patrón de crecimiento glandular infiltrante, carente de una capa mioepitelial, lo que hace que el patólogo tenga algunas dudas sobre su carácter benigno. Aunque en todos los aspectos, las células que recubren a las glándulas son epiteliales, se tiñen fuertemente con la proteína S 100. Sin embargo **la ausencia** de atipia acentuada, de mucina y de células en anillo se sello, deben diferenciarle de los carcinomas secretantes, coloideos y lobulares respectivamente.

La mayoría se resuelven con la extirpación simple, sin embargo, algunos grupos actualmente están preocupados por la posibilidad de que se trate de una lesión precursora de carcinoma, considerando a esta adenosis como una lesión intermedia. Los carcinomas que tienen este antecedente son de baja malignidad y negativos a receptores de estrógenos y progesterona, pero positivos a S 100. Sea lo que fuere, es recomendable asegurar siempre buenos bordes quirúrgicos y el seguimiento periódico de las pacientes.

La *adenosis esclerosante*, se parece histológicamente a los cambios fibroquísticos y a los fibroadenomas, pero se caracteriza por su celularidad

de moderada a acentuada, consistente en grupos pequeños o grandes de células epiteliales con arquitectura variable. Se identifican capas acinares, células individuales y fragmentos de estroma hialinizado, anexo a capas de células epiteliales ductales, pequeñas y cohesivas.

La *esferulosis colagenosa* es una proliferación ductal rara y benigna. Es un hallazgo poco frecuente e incidental en la periferia de lesiones como los papilomas, adenosis, hiperplasia ductal o lesiones esclerosantes. Se distinguen del carcinoma adenoquistico por la apariencia benigna de las células epiteliales, la presencia de núcleos desnudos bipolares y la uniformidad de los glóbulos hialinos cubiertos por un núcleo en forma de coma. También hay glóbulos hialinos nodulares, rodeados de racimos papilares de hiperplasia ductal benigna y células mioepiteliales en media luna.

La *cicatriz radial* y su variedad más grande, la lesión esclerosante compleja, se puede originar de cualquier lesión proliferativa benigna (adenosis, papiloma e hiperplasia tradicional y atípica) u originarse, rara vez, espontáneamente, en ausencia de alguna lesión proliferante. No se sabe con certeza qué es lo que produce este fenómeno pero podría ser un reflejo de isquemia crónica o infarto, lesiones en las cuales la parte central de la lesión se atrofia y origina una cicatriz irregular. La apariencia especulada hace que la lesión se considere como “sospechosa”, en la cual los pequeños conductos atrapados en el tejido cicatrizal, se deben distinguir de un carcinoma infiltrante bien diferenciado. Hasta la fecha sigue la discusión si su presencia aumenta el riesgo de cáncer en una mujer portadora de una lesión benigna.

Los datos citológicos, aunque no específicos de la cicatriz radial, incluyen aspirado con muy pocas células (debido a la gran fibrosis del estroma), racimos de células pequeñas epiteliales blandas, células mioepiteliales con núcleo bipolar desnudo y fragmentos de estroma elastoide. A pesar de ser histológicamente muy semejantes con la adenosis, la adenosis esclerosante, el fibroadenoma y los cambios fibroquísticos, la apariencia mamográfica entre ellos, es distinta. La presencia de estructuras tubulares anguladas que además de encontrarse en las cicatrices, se llega a identificar en los carcinomas tubulares, hace que surja la posible confusión entre ambas. La duda se resuelve con la biopsia escisional.

Lesiones epiteliales benignas.

Los *papilomas*, habitualmente son lesiones solitarias dentro de los conductos galactóforos grandes, situados por debajo del pezón, algunos llegan a crecer tanto, que se pueden palpar, no obstante la mayoría no excede el centímetro. Se presentan con más frecuencia entre las mujeres en la sexta década de la vida que refieren manchado por el pezón. Los patólogos aún discuten si es posible clasificarles, ya que tienen diferentes patrones citológicos que dificultan esta tarea; en la práctica es posible calificarlos ya sea como benignos o atípicos.

Los frotis de biopsias con aguja fina, muestran celularidad variable, observándose capas con láminas unicelulares o fragmentos tisulares de tejido epitelial, columnar o cuboidal, con apariencia frondosa, así como cilindros fibrovasculares fácilmente identificables, además de muchas células epiteliales columnares *sin* atipias y un

buen número de macrófagos. Ocasionalmente se encuentran abundantes células apócrinas metaplásicas. La inmunotinción con Ki-67 es mucho menos positiva que en los casos de carcinoma papilar. En ocasiones, la dificultad está en distinguir a las lesiones papilares de otras como los cambios fibroquísticos y los fibroadenomas. Son bilaterales en el 25% de los pacientes y en ocasiones, el frotis del líquido muestra células ductales. Se manejan quirúrgicamente.

Ocasionalmente se presenta múltiples papilomas y las lesiones son idénticas a los solitarios. La mayoría de las pacientes son asintomáticas sin embargo hasta un 20% llega a presentar expulsión de líquido por el pezón. A diferencia de los solitarios, hasta en el 45 % de los casos tienen cambios proliferativos en el tejido circundante, apreciándose en la muestra hiperplasia atípica, neoplasia lobular e incluso carcinoma “in situ”. Esto hace que algunos autores consideren a este tipo de problema como un marcador de alto riesgo para cáncer mamario, sin embargo esto no ha sido cuantificado.

Ciertas escuelas, emplean el término “papilomatosis” para describir la presencia de muchos papilomas periféricos, sin embargo otros lo emplean refiriéndose a la hiperplasia intraductal.

Entre más grande es una lesión, mayor la posibilidad de encontrar hallazgos preocupantes y entre más vieja es la paciente más indicada se encuentra la biopsia escisional. A veces es difícil para el patólogo distinguir entre papilomas benignos, papilomas con atipias y carcinomas papilares. Al igual que se diferencian los conductos del tejido mamario normal del carcinoma tubular, la presencia o ausencia de células mioepiteliales establece la diferencia entre lesiones papilares benignas y malignas, sin embargo no hay que olvidar que el hecho de que hasta el 10% de las lesiones papilares malignas presenta células mioepiteliales, lo que puede confundir a cualquiera.

Algunos quistes tienen una cubierta de endotelio plano o cuboide conteniendo material mucoide. Las *lesiones semejantes al mucocele benigno*, se ocasionan al romperse la cápsula y derramarse el material en el estroma, lo que origina una lesión caracterizada por escasa celularidad y láminas de células epiteliales planas con un fondo abundante en mucoide. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con carcinoma mucinoso y adenoma mixoide. Se maneja con biopsia escisional.

El *adenoma tubular*, se caracteriza por los túbulos uniformes y lisos o “pelotas” epiteliales tridimensionales acompañados de núcleos desnudos, pero sin fragmentos de estroma.

Neoplasias mioepiteliales.

El *adenomioepitelioma* es un tumor bifásico raro, compuesto de células epiteliales y mioepiteliales, que se presenta como una lesión solitaria, palpable y bien circunscrita. La importancia de esta lesión es que a veces se le ha confundido con adenocarcinoma y en consecuencia, la enferma sometida a una mastectomía innecesaria. En estas lesiones, aunque son benignas, hay que temer las recurrencias locales por lo que es indispensable una resección adecuada. Es muy raro que se transformen en neoplasia maligna.

Neoplasias fibroepiteliales benignas.

Los *fibroadenomas* son los tumores más frecuentes de las adolescentes (juveniles) y es la masa más común en mujeres hasta de treinta años. Se presenta como una “bola” ahulada, no dolorosa, encapsulada que crece muy lentamente al pasar los meses, aunque a veces hay variaciones con el ciclo menstrual y tienen a crecer durante el embarazo.

Los fibroadenomas se caracterizan por las láminas de células epiteliales de los conductos con la apariencia de panal de abejas, planas y mezcladas con células mioepiteliales, fragmentos de estroma y muchos núcleos desnudos en el fondo; en ocasiones también hay histiocitos espumosos y células gigantes multinucleares. Llegan a crecer hasta cerca de los 15 cm pero en general se manejan quirúrgicamente cuando tienen menos de 5 cm. La lesión de crecimiento rápido en una mujer joven se llama fibroadenoma juvenil y a veces es verdaderamente gigante. En ocasiones se le puede confundir con el cistosarcoma filoides.

Tumores mesenquimatosos benignos.

Los *miofibroblastomas* son neoplasias benignas originadas del meséquima mamario. Son más frecuentes en varones y se presentan como tumores no encapsulados bien circunscritos. Se caracterizan por los racimos de células en huso, muy uniformes, con núcleos ovales y nucleolos no sospechosos en un citoplasma poco definido. Algunas veces hay inclusiones citoplasmáticas. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con fibromatosis y neurilemoma.

El *tumor desmoide* (fibromatosis) es raro y afecta a mujeres entre los 20 y los 40 años, presentándose como una masa agresiva localmente. Se pueden originar en las aponeurosis o las fascias musculares del tórax y el hombro. En el seno son masas firmes y móviles, en la mamografía se aprecian espiculados lo que hace que se confundan con carcinomas. Las biopsias son celulares, con fragmentos de tejido conectivo y células en huso que semejan fibroblastos, agrupados en racimos flojos o mezclados con algunas células epiteliales ductales benignas y linfocitos con un fondo amorfo. Las células en huso tienen núcleos uniformes, ovales e hiperromáticos con nucleolos pequeños y cromatina fina. Mediante las tinciones inmunohistoquímicas, son positivos a vimetina y negativos a marcadores de citoqueratina. La resección debe ser amplia ya que hasta el 25% recurren localmente. La radioterapia puede ser de ayuda en aquellos casos en los que no se pueda resecar toda la lesión.

El *tumor de células granulares* es raro. Son benignos y más frecuentes en mujeres en la cuarta década de la vida. Es posible que se originen de las células de Schwann de los nervios periféricos. Generalmente son lesiones solitarias, están compuestas por células solas, poligonales que en ocasiones forman grupos. El núcleo es pequeño, central, oval o redondo, con un nucleolo pequeño ocasionalmente y citoplasma abundante, que se aprecia azul y granular con la tinción de Giemsa.

Los *lipomas* son masas bien circunscritas, a menudo únicas, blandas, móviles y están compuestas de tejido adiposo maduro. Llegan a tener gran tamaño ocasionando muchas veces franca asimetría mamaria.

Las *hiperplasias pseudoangiomatosas del estroma* son lesiones benignas raras, que afectan a las mujeres en edad reproductiva, asemejándose clínica y

radiológicamente a los fibroadenomas. Se caracterizan por su celularidad variable con racimos de una sola capa de células mioepiteliales, fragmentos hipocelulares y células mesenquimatosas bipolares con un núcleo grande en huso, con cromatina vesicular. Se deben resecar con bordes amplios ya que tienden a recidivar.

Proliferaciones linfo-histiocíticas (enfermedad de Rosai-Dorfman).

La *enfermedad de Rosai-Dorfman*, se conoce también como *histiocitosis sinusoide con linfadenopatía masiva*. Rara vez afecta a la mama, pero cuando lo hace, se presenta como una masa multinodular, bien circunscrita, de varios meses de evolución, que la mamografía describe como cambios fibroquísticos o malignidad. Su citología se caracteriza por frotis de baja o moderada celularidad, con racimos de células ductales epiteliales benignas y células mioepiteliales con un fondo de linfocitos, histiocitos células plasmáticas y ocasionalmente, células linfoides grandes. Los histiocitos son grandes y poligonales con un abundante citoplasma pálido en el que se aprecian vesículas y algunos nucleolos prominentes. A veces se identifican núcleos atípicos en los histiocitos, lo que despierta la sospecha de malignidad. Los histiocitos positivos a la inmunotinción con S-100 y la detección de antígenos contra macrófagos (CD68) facilitan la identificación de esta rara enfermedad; se tiene que hacer diagnóstico diferencial con mastitis granulomatosa, histiocitoma fibroso e histiocitosis de Langerhans. Se comporta de manera indolente y en ocasiones cursa con compromiso ganglionar.

Mastopatía diabética fibrosa.

También conocida como *lobulitis linfocítica esclerosante*, es una lesión benigna que se encuentra en pacientes que cursan con diabetes mellitus tipo-1 insulino-dependiente. También se le ha descrito en enfermos con otras patologías endócrinas, sobre todo de origen tiroideo. Hasta el 60% de las lesiones son multicéntricas, bilaterales o ambas. La exploración física, generalmente permite identificar áreas firmes, irregulares y no dolorosas, pudiendo ser pequeñas o difusas en casi todas las áreas de la mama, aunque predominan detrás de la areola; no se asocian a adenopatía axilar.

Como su causa más probable, se considera la formación de matriz anormal dentro del parénquima mamario, originada por la hiperglicemia. Una reacción autoinmune contra la glicolización dentro de la matriz, promueve la formación de masas densas semejantes a los queloides. También se le ha descrito en pacientes con diabetes tipo 2 manejados con insulina, así como en casos de enfermedad autoinmune de la tiroides.

La exploración física no es suficiente para diferenciarla de una lesión maligna, aunque no está relacionada con el cáncer, ni predispone al mismo. La BAF no es muy útil, por lo que se debe recurrir a la aguja de corte. Histológicamente se caracteriza por fibrosis muy densa, con infiltración sobretodo de linfocitos B, alrededor de los vasos, los ductos y los lóbulos. Estos hallazgos suelen apreciarse en otros problemas inflamatorios, pero la característica típica de esta mastopatía diabética, es la presencia de los fibroblastos epiteloideos dentro del estroma fibroso denso. Es clara su asociación con retinopatía y neuropatía

Las lesiones suelen recurrir después de su extirpación, lo que sucede hasta 5 años después. Pareciera ser que lo mejor es no intentar el tratamiento quirúrgico, debiendo tranquilizar a las enfermas a las que se debe manejar con autoexamen rutinario, revisión médica y mamografía cada año y en su caso biopsia con aguja cortante (central). A veces se presenta también, en varones.

Tumores filoides.

Estos tumores son enigmáticos. Representan menos del 1% de las neoplasias mamarias, encontrándose en mujeres de todas las edades, desde la segunda hasta la octava décadas de la vida, con una edad promedio de 45 años. En 1838 Johannes Müller empleó el término *cistosarcoma filoides*, para describir a “. . . un tumor carnoso cuya superficie, al cortarse en fresco, se parece a la de una col tierna”. Seguramente Müller empleó el término porque presenta hendiduras y quistes que semejan hojas, (Gr. *kystis* = vejiga, saco + *sarx*, *sarcos* carne + *phyllon* hoja + *-oidēs* forma). Actualmente, después de mucho debate y dado que en cierto momento se llegaron a emplear hasta ¡43 nombres distintos para describirle!, la OMS le denomina simplemente *tumor filoides*.

Se presenta como una masa indolora en la mama, en donde suele crecer muy lentamente durante mucho tiempo (70%-80% de los casos) o que sin mediar algún dato de predicción, llega a aumentar de tamaño vertiginosamente (20%-30%). Los que no se atienden oportunamente, crecen monstruosamente y comprometen a todo el seno, sin embargo, actualmente, se les localiza más cuando alcanzan de 4 o 5 cm. Como dato característico, a pesar que el tejido tumoral sustituya al mamario, permanecen movibles sobre la pared torácica. En los tumores grandes, la piel suele perder su continuidad, pero no obedece a invasión del tumor sino a necrosis por presión; las venas se distienden, existe eritema, retracción del pezón, y manchado sanguíneo a través de él. Hasta en el 20% de los casos de tumores gigantes, se encuentra adenopatía axilar la que se atribuye a la necrosis tumoral y la infección concomitante, es excepcional que se trate de metástasis.

La mamografía y el US son inútiles para hacer el diagnóstico diferencial con otras neoplasias. Dada la heterogenicidad de su composición tisular, la biopsia con aguja tampoco permite poderle clasificar en benigno, limítrofe o maligno, pero el tamaño no significa nada.

Histológicamente, como ya se señaló, tienen un patrón bifásico de estroma y elementos epiteliales. Los quistes están recubiertos por epitelio benigno, el cual puede estar hiperplásico y en algunas ocasiones sufrir metaplasia escamosa o apócrina. Los componentes del estroma son células en huso con colágena. Para clasificar a la lesión, el patólogo se basa en la celularidad, frecuencia de mitosis, infiltración de los márgenes y atipia celular. En algunas zonas de la masa se logran identificar elementos liposarcomatosos, osteosarcomatosos o condrosarcomatosos; rara vez se identifica un carcinoma ductal “in situ” sincrónico. Ninguno de estos datos, permite establecer cuál será el comportamiento clínico de la masa. Aquellos que son clasificados como malignos, no suelen ser agresivos (aunque hay excepciones) y basta con la resección local adecuada para controlarles, sin embargo, algunos reaparecen como metástasis, en sitios distantes, antes de los 5

años después del manejo quirúrgico de la lesión primaria, las metástasis axilares son raras. Cuando da metástasis lo hace por vía hematógena

En lesiones no muy grandes, la resección quirúrgica es suficiente con márgenes amplios; en caso del compromiso mamario total deberá efectuarse la mastectomía simple.

Lesiones malignas.

*“Para el sufrimiento hay un límite,
Para el miedo, nada”.* Bacon F. (1561-1626)

Consideraciones generales.

El cáncer invasor de la mama, es la neoplasia no cutánea que mata a más mujeres en la mayoría de los países del mundo por la que todas ellas, le temen. Constituye el 35% de todos los tumores malignos diagnosticados en ellas, ocasionando el 16% de todos los decesos femeninos. Es más frecuente en mujeres blancas, pero no existe un sólo grupo racial en que no se dé. Parece ser que su frecuencia se ha incrementado en las últimas décadas, sobre todo en los países industrializados. A pesar de que aún existen grandes dificultades para identificar la etiología y el por qué de las diferencias raciales de estas neoplasias, varios estudios señalan como culpable, no sólo a las posibles alteraciones a nivel celular por la constitución genética de las personas y el ambiente hormonal, sino también la interacción de causantes que influyen en muchos niveles.

En el estrato social, existen factores como la exposición a toxinas y hormonas, el acceso a servicios médicos, la calidad de los mismos y el apoyo social. En lo individual, podrían tener alguna influencia sobre el comportamiento celular, la historia reproductiva, el uso de hormonas exógenas, la dieta, el ejercicio y la respuesta al estrés. La transición entre el funcionamiento celular normal hacia la apoptosis, se da fisiológicamente cuando la interacción entre los factores sociales e individuales es armónica. Las alteraciones, por ejemplo en el renglón comunitario, como la nula o la pobre atención médica o a nivel individual, como el uso inadecuado de hormonas exógenas, llegan a tener efectos perturbadores de la biología celular y predisponer a la neoplasia. Cuando estos efectos son sistemáticos y varían por la raza o los hábitos, se ocasionan desigualdades en la frecuencia y en la mortalidad por cáncer del seno. El aumento del problema tanto en *hombres* como en mujeres, refleja sin duda giros de índole social e individual. Entre éstos se incluye la mayor exposición a toxinas, más obesidad y cambios importantes en el número y momento de los nacimientos.

Son raros en mujeres menores de 25 años, aunque ocasionalmente se detecta por debajo de los 15 años, por lo que cuando se estudie una masa en la mama de niños y adolescentes, siempre debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial.

Quizá el factor predisponente más evidente, es el antecedente de familiares con la enfermedad (se identifican mutaciones genéticas de BRCA-1 o BRCA-2 en 8 de cada 10 pacientes con cáncer familiar) aunque éstos sólo son entre en 30% y el 50% de los casos.

Sin embargo, el mensaje debe ser que **TODAS** las mujeres a partir de la telarquía, sepan, explorarse periódicamente y lo hagan rutinariamente. El hábito se debe fomentar y la habilidad enseñarse obligatoriamente en las escuelas, además de promoverlo por todos los medios de comunicación disponibles, ya que sin excepción, las hembras humanas están expuestas al desarrollo de una lesión mamaria maligna.

Cuando se presentan con algún problema en sus glándulas, el médico las debe estudiar adecuadamente sin importar sus antecedentes. Un aspecto fundamental es que el clínico tiene que estar muy conciente de que la mayoría de las lesiones malignas se presentan en mujeres mayores de 50 años, **no** durante la edad fértil, en consecuencia, las mujeres maduras y las ancianas también deben ser educadas para la autoexploración. La evaluación pertinente en cualquier acercamiento a una unidad de salud, aunque sea a visitar a un enfermo o atenderse la dentadura, es una oportunidad que no debe desaprovecharse. Las mamas están al alcance de la exploración visual y manual tanto de la enferma como de sus familiares, no se diga del personal de salud, por ello es inaceptable encontrar casos con gran compromiso cutáneo y fijación a planos profundos; esto lo único que refleja es “una falla de sistema” y de compromiso social. La única excusa, para que el médico o la enfermera, no exploren los senos al momento de efectuar la historia clínica de una dama de más de 15 años, es . . . ¡que no tengan manos!

Es conveniente tener en mente, que el cáncer de mama, *no es una sola entidad patológica*, sino que se trata de varios subtipos de tumores, cada uno de los cuales tiene una historia natural diferente y que en consecuencia requiere de un tratamiento distinto.

Lesiones de alto riesgo.

Éstas son las proliferaciones ductales o lobulares que se han asociado estadísticamente con un aumento del cáncer de la mama o alteraciones genéticas y/o mutaciones similares a las que se encuentran en el carcinoma ductal “*in situ*” (CDIS) o el carcinoma infiltrante (CI) La presencia de estas alteraciones genéticas sugieren que proliferaciones, como la hiperplasia atípica ductal, son de hecho lesiones evolutivas clonales (Gr. **klon** = germen o ramal joven) que ya contienen una o más de las mutaciones que caracterizan a las células malignas.

Actualmente se cuenta con técnicas de microdissección con láser, análisis de la pérdida de la heterogenicidad de los cromosomas y estudios histoquímicos, que permiten, examinar las alteraciones genéticas en poblaciones puras de células de los conductos y los lóbulos, para poder estudiar la similitud genética entre la atípia de la hiperplasia y el carcinoma “*in situ*”. Si esta información se complementa con los patrones morfológicos, los sistemas de clasificación resaltarán la relevancia de las características biológicas y clínicas para iniciar un verdadero manejo preventivo, *antes* de que aparezca la primera célula cancerosa.

La *hiperplasia* habitual no es clonal y por lo tanto no tienen un patrón citológico monótono que **sí** son muy característicos en las proliferaciones clonales de bajo grado como son el DCIS y el carcinoma lobular “*in situ*” (CLIS).

La *hiperplasia ductal atípica* (HDA), se caracteriza por su uniformidad celular, mono morfismo, rigidez estructural y espacios geométricos semejantes al CDIS. Sin embargo, la HDA se distingue por células de bajo grado, demostrando una población celular casi pura, mono mórfica y uniforme en una porción del conducto, mezclada con células del tipo mioepiteloide. Algunas características, las comparte con el CDIS, como la rigidez estructural, los espacios y las formaciones como arcos romanos. Se le ha asociado con un riesgo elevado (hasta cinco veces), de desarrollar carcinoma infiltrante.

El ahora popular empleo de las biopsias con aguja cortante, de zonas con calcificaciones descubiertas por mamografía, ha permitido que se identifiquen cada vez más casos de *hiperplasia de células columnares*. Los cambios en estas células, representan las lesiones más simples localizadas en porciones terminales de la unidad ducto-lóbulo, con una cubierta de dos capas de células columnares y agrupamientos prominentes de células apócrinas, en las que son frecuentes las secreciones intraluminales y calcificaciones, las cuales a menudo determinan la biopsia.

El *cambio atípico de las células columnares* es semejante, pero en esta se encuentra una población anormal en el recubrimiento, con núcleos crecidos, más o menos redondos, y nucleolos prominentes que recuerdan los cambios característicos del carcinoma tubular. Otras células además de estas alteraciones, cursan con estratificación en capas múltiples, lo que sugiere que esta proliferación puede ser neoplásica, representando las manifestaciones tempranas de un CDIS o ser los precursores de un carcinoma tubular.

Actualmente, siguen originando controversia, las características biológicas y el significado clínico de la *hiperplasia lobular atípica* y el *carcinoma lobular "in situ"*.

Algunos autores los consideran como meros "marcadores" o "indicadores" de riesgo y otros les llaman "precursores no obligados" de carcinoma. Ambas lesiones se originan en la porción lobular de la unidad ducto-lóbulo en vez de los conductos terminales. A medida que evolucionan, se llenan de una población monomórfica de células redondas de bajo grado con poca coherencia, positivas a mucina y que terminan distendiéndose al lóbulo. Las diferencias entre hiperplasia lobular atípica y carcinoma lobular "in situ" son meramente de grado, basándose en la proporción en que se llenan y distienden los lóbulos. Ambas tienen el riesgo de degenerar en cáncer mamario, la hiperplasia de cuatro a cinco veces y el carcinoma lobular "in situ" de ocho a diez veces.

La *cicatriz radial esclerosante* (cicatriz radial) ya fue mencionada. Se resalta nuevamente que su transformación en carcinoma, **no ha sido demostrada**, aunque podría contener ciertas áreas de hiperplasia ductal atípica, con alguna población celular mutada clonalmente que le colocaría en mayor riesgo, si es producto de la hiperplasia habitual y adenosis. Se repite, la biopsia excisional resuelve el problema.

Criterios generales diagnósticos de malignidad.

Son seis las características citológicas, que se aprecian típicamente en la mayoría de los carcinomas de la mama.

Entre más *celularidad* tenga el espécimen, más posibilidad de malignidad y esto se debe a que las células cancerosas, no tienen desmosomas normales ni otras conexiones intercelulares, por lo tanto, sobre todo con las biopsias por punción, se obtienen más que en las muestra de tejidos normales.

Las células malignas pierden la *cohesión* celular por lo que forma un patrón de grupos sueltos más que agrupados compactamente. En los mismo racimos se identifican múltiples espacios, dando la impresión que las células se “*están cayendo*” de los bordes. Muchas más están solitarias.

Existe un marcado *monomorfismo*, lo que representa una población individual de células, con una proliferación clonal de las malignas que dieron origen al tumor. En el tejido normal, el patrón es pleomórfico (células de epitelio ductal, células apócrinas, tejido fibroadiposo e histiocitos).

Los núcleos son de diferente tamaño y forma, es decir predomina la *anisonucleosis*.

Las membranas nucleares de las células anormales son *irregulares*, presentando dobleces, muescas, canaladuras y abolladuras.

Finalmente, los *nucleolos* son *prominentes*, se ven sospechosos, pero no son tan grandes como para ser considerados como macronucleolos.

Diseminación del cáncer de la mama.

Durante la primera mitad el siglo XX, la diseminación del cáncer mamario se explicó en base a la teoría de Halstead (1852-1922), en la que se proponía que de inicio, es una enfermedad local y que las células malignas, al paso del tiempo y por *contigüidad*, se alejaban de este sitio a través de los linfáticos, por lo que hasta las metástasis distantes son resultado de la extensión directa de compromisos locales, lo que afecta al seno mismo, a la pared torácica, la axila y los ganglios supraclaviculares o cualquier combinación de ellas. En base a ello, se consideró que la manera de tratarles, era con el control local de la enfermedad en las estructuras mencionadas. En base a este supuesto, se desarrollaron las grandes intervenciones radicales.

A partir de los años 60 del siglo pasado, se empezó a tener el concepto de que la lesión mamaria maligna, es una *enfermedad sistémica* que debe diferenciarse en dos grupos; uno en el que los tumores tienen la “habilidad” de dar metástasis a sitios lejanos y otro en que no la tiene. En base a ella, si el tumor es capaz de dar metástasis, estas ya se dieron al momento de su diagnóstico. Dado que la sobrevida del paciente depende de cómo se comporte esta “enfermedad distante” (imperceptible al momento del diagnóstico del primario), realmente el control local de la enfermedad tendría poca importancia en relación a la sobrevida en general, por ello se recomendaba que el énfasis debiera efectuarse en el manejo sistémico de la neoplasia. Es un hecho que este concepto, ha permitido una mejoría importante en la sobrevida de los enfermos con cáncer de la mama localizado, sin embargo . . .

Actualmente es evidente que los conceptos halsterianos no se pueden aplicar a todos los casos de cáncer de mama, sin embargo no hay evidencia arrolladora para decir que el concepto de enfermedad sistémica sea universalmente correcto.

Por ello una tercera hipótesis podría ser no sólo conciliadora de ambas posiciones, sino claramente orientadora en el manejo integral de este problema de salud.

En ella, se aconseja tener en mente que se trata de una *enfermedad heterogénea*, con varios espectros de comportamiento, que van desde una alteración que será local siempre, hasta otra en que ya es sistémica al momento de su detección.

Es decir, es muy posible que haya un momento en el desarrollo de la enfermedad, en que las células tumorales sólo han crecido localmente sin existir metástasis, pero que en términos generales, es imposible saber si esto ya sucedió al momento del diagnóstico. Desde este punto de vista, la falta de capacidad para controlar localmente a la lesión, permite que algunos tumores se diseminen a sitios distantes y con ello disminuya las posibilidades de sobrevida de la paciente. Esta *teoría del espectro* reconoce que a medida que sea más factible que ya exista diseminación sistémica, (¿por vía hematógena?) al momento del diagnóstico, menor será el impacto del manejo local para prolongar su sobrevida.

La introducción de la mamografía como método de estudio masivo, ha reducido la mortalidad, habiéndose abatido de manera importante (¡24%!), el riesgo relativo de muerte por estas neoplasias, cuando se compara con poblaciones similares que no se estudian. Es decir la detección de lesiones que no se pueden identificar por métodos clínicos, indica que en realidad muchas de ellas no son sistémicas desde el inicio, porque si así lo fuera, la mortalidad debería permanecer estática. Además, es evidente que el control local es básico para mejorar la sobrevida y este se logra únicamente con cirugía únicamente o asociada a radioterapia.

En resumen, el tamaño del tumor y el compromiso de tejido adyacentes como la piel, la presencia de ganglios linfáticos axilares con tumores secundarios y la posible coexistencia de siembras hematógenas, en prácticamente todos los territorios corporales, dan una idea del enorme potencial de diseminación que tienen estos tumores. Sin embargo hay que ser cauto, ya que a pesar de varios sistemas de estadificación, todos tenemos la experiencia de casos con tumores grandes no manejados que aunque enormes no matan tempranamente y de otros muy pequeños, que son mortales a pesar de todos los esfuerzos. Esto indica sin duda que no importa la edad cronológica de la masa sino su potencial invasor y metastático.

Ganglio centinela.

La evaluación adecuada del sistema linfático de una zona que contiene una lesión maligna, permite saber si ya existe, por lo menos, esa vía de diseminación sin que necesariamente indique o excluya que no hay ya siembras hematógenas. Independientemente de la localización del tumor mamario, las bases embriológicas del desarrollo linfático dan una idea muy clara de cómo evaluar a los ganglios axilares, lo que es importante porque hasta el 97% de los tumores que se extienden más allá de la mama, comprometen también a estas estructuras. Para poder evaluar adecuadamente el estadio ganglionar, se requiere de una disección total de los ganglios axilares, la que no está exenta de morbilidad. El concepto de muestrear únicamente al primer ganglio asociado con el drenaje linfático primario de un área comprometida, se inició en 1977 en casos de carcinoma del pene.

En los últimos años, el mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela, se ha incorporado como un recurso para determinar el estadio de los

ganglios axilares de tumores mamarios en etapas incipientes. Este “vigía”, se detecta por medio de la infiltración, ya sea en una zona peritumoral, en el plexo subareolar o en la subdermis, de una tinta azul (isosulfano) y/o algún coloide marcado con material radioactivo (albúmina+tecnecio-99).

Una vez localizado, se envía a estudio histopatológico, ya que sólo así se puede tener una idea clara del estadio de la lesión y, aunque se podría recurrir al estudio transoperatorio por congelación, este no es del todo fidedigno para identificar micrometástasis, sobre todo en la vecindad de la cápsula. Lógicamente esta conducta obliga a una segunda intervención en caso de resultar positivo, para completar la disección de los ganglios axilares. Actualmente se ha introducido una prueba molecular intraoperatoria que parece poder detectar metástasis en el ganglio hasta <2mm.

Si se emplea este recurso, habrá que tener en cuenta algunos factores que pueden determinar el éxito y la certeza del mapeo linfático. Entre estos se encuentra el tamaño del tumor, el tipo histológico, el grado de invasión linfo-vascular, el tipo de biopsia por la que se hizo el diagnóstico, la facilidad de su identificación mediante palpación, el que sean multifocales o multicéntricos, la edad de la paciente, la obesidad o la masa corporal y el tipo de procedimiento empleado para el manejo de la lesión primaria.

Actualmente se considera que es posible detectar hasta el 95% de los ganglios centinelas, con la ventaja actual que ofrecen los marcadores radio-nucleares, al permitir la detección de los casos raros, en los que el drenaje linfático es primario y exclusivo hacia los ganglios mamarios internos sin existir desagüe axilar, así como el de poder identificar también el achique lateral, en cuyo caso, la ausencia de un ganglio centinela axilar no sólo no tiene valor, sino que puede desorientar.

Esta información es vital, ya que la presencia de siembras en la cuenca axilar disminuye la sobrevida a cinco años entre un 28% y 40%, sin embargo, sólo se encuentran ganglios positivos en el 40% de los especímenes de las enfermas sometidas a disección axilar. En consecuencia, hasta en el 60% de los casos, teóricamente no se necesita el vaciamiento de la axila.

Receptores de estrógenos y progesterona.

En los años sesenta del siglo XX, se introdujo la ablación endócrina en los casos avanzados de carcinoma mamario. Sin saber realmente por qué, entre el 20% y el 30% de esas mujeres respondieron de manera favorable. Esto evidentemente despertó el interés para poder identificar cuales son los tumores que responden a la manipulación hormonal y cual no. En 1970 se reconoció un receptor a estrógenos (RE) en algunas de estas neoplasias. Actualmente no sólo se cuenta con la posibilidad de determinarlo rutinariamente, sino que se ha incorporado también la técnica para la detección del receptor a la progesterona (RPg), cuya producción es un mecanismo estrógeno-dependiente; hoy en día se le considera muy importante para establecer el pronóstico. La introducción de técnicas monoclonales específicas contra estos receptores nucleares, permite su detección en frotis y cortes de tejidos congelados o en parafina, demostrándose su presencia porque se tiñen de café los núcleos de las células en estudio.

Los tumores positivos a receptores hormonales son, más a menudo, mejor diferenciados, diploides, con índices de proliferación bajos y con menos posibilidad de recurrencia visceral, especialmente en el hígado y el cerebro; responden con frecuencia al manejo endócrino. En contraste, los cánceres receptores-negativos, son generalmente pobremente diferenciados, aneuploides, con altos índices de proliferación y con menor respuesta a la manipulación hormonal.

En el presente, ha quedado establecido el hecho que los tumores receptores-positivos, independientemente del compromiso ganglionar, son más indolentes, sin actividad neoplásica por más tiempo, después de tratamiento y mayor sobrevida.

Otro receptor, no relacionado con los estrógenos, es el que deriva su nombre del *receptor del factor de crecimiento epidérmico 2*, (HER2). Se trata de un miembro de los genes que codifican los receptores transmembrana de los factores de crecimiento. Las neoplasias HER2-positivas constituyen hasta el 20 % de los tumores invasivos de la mama y tienen más mal pronóstico que los HER2-negativos. El HER2 (ERBB2) se puede detectar incluso en las metástasis y su expresión sin duda es un factor adverso, asociado a tumores pobremente diferenciados, de alto grado, con elevada proliferación celular, compromiso ganglionar y cierto grado de resistencia a la quimioterapia.

Variedades histológicas.

Las características histológicas del cáncer mamario influyen el pronóstico. Casi siempre se ha considerado que la mayoría de las neoplasias malignas mamarias provienen de las células de los conductos, de ellos o de los lóbulos, sin embargo con los recursos actuales, muchos de los etiquetados como de origen ductal, hoy en día se clasificarían de "*origen no específico*".

El *carcinoma ductal "in situ"* (CDIS) es una proliferación de células malignas originadas del epitelio ductal, en la cual no se detecta evidencia de invasión más allá de la membrana basal. Evidentemente es una lesión pequeñísima y antes del advenimiento de la mamografía, sólo entre el 3% y el 5% de los casos se clasificaban como tal, de hecho únicamente se trataba de casos con lesiones palpables. Actualmente su detección se ha elevado en un 200% y constituye hasta el 30% de los casos identificados en campañas masivas con mamografía. Se les localiza más en mujeres entre los 40 y los 69 años que en menores de 39 años o mayores de 70 años.

Uno de los problemas para definir la historia natural de CDIS, ha sido la tendencia a clasificar lesiones heterogéneas como una sola entidad. Su presentación son los racimos de microcalcificaciones, aunque ciertamente no se sabe con certeza si estas lesiones, tendrán el mismo comportamiento que las lesiones CDIS que se palpan.

Otro problema vigente es la clasificación histológica, ya que la tradicional se basaba en la morfología de la lesión y sus cinco subtipos (comedón, papilar, micropapilar, sólido y cribiforme), los que eran manejados con mastectomía. Actualmente algunos grupos, se concretan a dos subtipos, el comedón (comedo-carcinoma porque las células centrales degeneradas, se pueden expresar

fácilmente de la superficie tumoral) y el no comedón, distinguiéndose el hecho de que las células del primero se aprecian “más malignas” histológicamente.

El asunto se sigue discutiendo y no ha sido posible llegar a una sola clasificación, aunque se recomienda que el patólogo incluya en su reporte información sobre el grado nuclear, necrosis, polarización y patrón arquitectónico. Lo real es que ninguna ha sido capaz de predecir la posibilidad de invasión o de recidiva.

No hay que ignorar que es posible su coexistencia con otras lesiones similares en la mama ipsi o contralateral.

Algo que refleja la incertidumbre de su historia natural es el que se puedan ofertar diferentes tratamientos, entre los que se incluye la mastectomía, la excisión con radioterapia o la excisión simple. El tratamiento sistémico se ha limitado a la manipulación hormonal. El principal objetivo del manejo es prevenir la recurrencia local (invasiva o no invasiva).

Afortunadamente, la sobrevida sin importar el tipo de manejo local es del 95%.

No hay que omitir que por definición el CDIS no es invasivo, por lo que supuestamente no requiere de manejo axilar y en consecuencia no estaría indicada la biopsia del ganglio centinela. Seguirá, sin duda, siendo un tema de discusión. La experiencia del cirujano finalmente es la que deberá orientarle al tratamiento específico de casa caso.

El mensaje final sobre este tipo de tumor, es que su paso de una lesión local a una invasora, no se entiende del todo y es posible que, incluso pueda dar metástasis hasta 10 años después de su detección y manejo inicial. Definitivamente es muy complicado (y arriesgado) predecir su comportamiento únicamente por su morfología (grado). La presencia o ausencia de ciertos receptores, está en estudio.

El *carcinoma ductal* (CD) constituye hasta el 75% de los cánceres mamarios. Se diagnostican en mujeres con un promedio de edad de 64 años, siendo muy raro antes de los 25. Los frotis se aprecian hipercelulares, monomórficos (células malignas), con **ausencia** de células ductales benignas, mioepiteliales y apócrinas. La mayoría están compuestos de cuerdas y proyecciones de las mismas, constituidos de células malignas rodeadas de un profuso estroma de colágena, a grado tal, que la dureza que ocasiona, hizo que en una época se denominara como escirroso (Gr. *Skirrhos* = duro).

Se subdenominan, en base a alguna apariencia específica en mucinosos, medulares, tubulares y escamosos.

Los *mucinosos* se caracterizan por los racimos pequeños de células tumorales rodeadas de una gran cantidad de moco extracelular y por fuera de la luz de los conductos, por lo que está en contacto con el estroma. Se consideran como de buen pronóstico y afectan más a mujeres ancianas. No son muy frecuentes (1%-6%)

Los *medulares* son típicos porque forman una masa bien circunscrita. Histológicamente consiste de una mezcla difusa de linfocitos y células epiteliales pobremente diferenciadas que se distribuyen en hojas, cuerdas y racimos, o como grupos celulares individuales *sin* semejar glándulas. A pesar de la gran mitosis, en general se acepta que su pronóstico es favorable. Tiende a ser más frecuente en mujeres jóvenes pero sólo constituyen entre 1% y el 6% de los casos.

Los *tubulares* se consideran como carcinomas mamarios bien diferenciados, caracterizados por los túbulos angulados, con una sola capa de células y diseminados en un fondo fibroso muy denso. Son de las lesiones mejor diferenciadas y aunque se consideran estables, también se le reconoce su capacidad de volverse agresivo. Constituyen hasta el 10% de las neoplasias detectadas por la mamografía de mujeres cuarentonas.

El *carcinoma intraductal infiltrante (CIDI)*, no es un grupo homogéneo, sino un subtipo del cáncer mamario que se tipifica así ante la ausencia de las **características específicas** de otros carcinomas. Las células son pequeñas y uniformes o grandes y pleomórficas. Se pueden presentar con hojas amplias, nódulos de diferentes tamaños o en formaciones glandulares neoplásicas.

El *carcinoma lobular "in situ"*, se consideró inicialmente como una lesión de crecimiento local y se interpretó, más que como una lesión agresiva, como un marcador de cambio degenerativo en el tejido mamario, que señalaba un riesgo mayor de desarrollar posteriormente cáncer invasor. Ya se han hecho varias consideraciones previamente. A la luz de la experiencia actual, se califica como una lesión benigna, que aumenta el riesgo futuro de cáncer, lo que se puede prevenir con la administración de moduladores selectivos de receptores estrogénicos. Se recomienda la mamografía y la revisión clínica anual más la autoexploración mensual. Es conveniente, que aquellas mujeres portadoras, con familiares en primer grado, consideren la posibilidad de mastectomía bilateral profiláctica.

El *carcinoma lobular (CL)* constituye el 15% de los tumores mamarios, tiene la más alta frecuencia de bilateralidad y es el más multicéntrico. Ha aumentado en frecuencia sobre todo en mujeres en la postmenopausia (¿mejor detección?). Se origina en los ductos terminales del lóbulo mamario. Es clínica e histológicamente diferente al CD. Debido a su patrón de crecimiento y a sus características biológicas, no forma masas que sean de fácil identificación ya sea por palpación o mamografía, pareciendo ser que para ello, podría ser más sensible el US, sin embargo, con este recurso se tiende a subestimar el tamaño de la lesión. Si a ello sumamos la ya mencionada bilateralidad y su propensión a ser multifocal y multicéntrico, además de haber dificultad para el diagnóstico, el manejo conservador de tejido mamario se vuelve más complicado. Dentro de lo negativo podría ser estimulante el saber, que estas neoplasias, son propensas a tener con más frecuencia receptores tumorales estrogénicos que las demás.

Se puede clasificar en una variedad clásica o pura (30.4%-76.5%), con células más bien pequeñas, no adheridas, uniformes que invaden el estroma en cordones arreglados linealmente. De 2% al 5%, cursan con las mismas características que los CD, es decir las variantes alveolares, sólidas, túbulo-nodular y la pleomorfa que es la más agresiva.

La celularidad en los frotis tiende a ser de baja a moderada si se compara con el CD. Igualmente pueden ser pleomórficos, con muchas células ductales benignas mezcladas con las tumorales, ya que una característica de estos tumores es su tendencia a infiltrar alrededor de estructuras normales y "perdonarlas". También se aprecia infiltración tumoral en los fragmentos de tejido adiposo y el estroma. Las células cancerosas son pequeñas o de tamaño medio y tienden a formar grupos

pequeños o un patrón en roseta. Las células individuales llegan a ser abundantes. El núcleo muestra anisonucleosis mínima y membranas nucleares discretamente irregulares o lisas. Los nucleolos a veces son pequeños. El citoplasma es escaso, a menudo es excéntrico con huecos citoplásmicos y algunas configuraciones en forma de anillo de sello. En ocasiones este tumor no se puede distinguir fácilmente del CD. Algunas de las variantes del CL, como la alveolar, la sólida, la pleomorfa o la mixta se presentan con especímenes muy celulares, compuestos de células grandes organizadas en racimos y hojas lo que es más típico en el CD. Es posible que la clave este en la cromatina, ya que esta sólo es gruesa en el CD.

El manejo recomendado es la extirpación local seguida de radiación, sin embargo esto lo cuestionan algunos grupos, por su posibilidad de recurrencia en el seno ipsilateral y el compromiso del contralateral (11.3%). Aún no se determina bien la utilidad de la quimioterapia.

La *enfermedad de Paget* de la mama, persiste como una variedad de cáncer mamario relativamente rara (1%-5%) que afecta a mujeres mayores con un pico entre los 50 y los 60 años. Como ya se señaló, se confunde con el eczema del pezón. Se trata en realidad de un tumor que se origina en los conductos subareolares y a pesar de la controversia sobre el origen de las células malignas que lo componen (“*in situ*” vs. epidermotrópicas), es de un tipo de cáncer del seno y debe ser manejado como tal. La mayoría de las veces está asociado a un CDIS o a carcinoma invasor generalmente de origen ductal. Rara vez, se le encuentra en pacientes con otras variedades de cáncer mamario.

Su presentación clínica, incluye una placa escamosa unilateral, eritematosa, discretamente infiltrada con retracción del pezón, que algunas veces mancha con un líquido sanguíneo. El prurito es común. La mamografía, por lo menos de inicio no es muy útil.

Se caracteriza, por sus células nucleadas atípicas, con vacuolización del citoplasma en nidos y con una distribución “pagetoide”. Cuando se tiñen con una inmunoperoxidasa, se aprecia tinción de queratina en los queratinocitos normales, pero no en las tumorales. Los marcadores panqueratínicos permiten identificar, por su positividad, a las células de Paget, diferenciándose de los queratinocitos adyacentes. También son positivas a los antígenos carcinoembrionario y epiteloide de membrana.

El tratamiento convencional ha sido la mastectomía con el argumento de que a veces se encuentran focos múltiples “*in situ*”, ya que hay evidencia de enfermedad invasiva en las mamas resecaadas. Actualmente se tiende a los procedimientos menos radicales con conservación de la mama si el nódulo centinela es negativo.

Es posible que el imiquimod tenga algún efecto benéfico en este problema, que también se llega a localizar en el pene, el escroto y el ano.

Tumores poco frecuentes del tejido mamario.

Los *carcinomas puros escamo-celulares*, son muy raros (100 casos reportados hasta el 2005 o el 0.1%). Se piensa que se origina del epitelio de los conductos mamarios, aunque podría provenir de un foco de metaplasia escamosa. Algunos se han originado de las cápsulas que rodean a las prótesis mamarias de silicón. La edad

es variable (29 a 72 años) y se llega a asociar al embarazo. Su tamaño varía (2 a 23 cm) y tiene una apariencia quística con necrosis, en algunas ocasiones el diagnóstico inicial es de absceso mamario o quiste. Aún a pesar de que llegan a ser grandes, el compromiso ganglionar es poco frecuente. Para que se haga este diagnóstico, la tumoración debe ser independiente de las estructuras cutáneas adyacentes, no contener algún otro elemento neoplásico y no coincidir con otro tumor epidermoide primario, en otra localización corporal. El diagnóstico diferencial se debe efectuar con el CD que tenga componentes escamosos (carcinoma metaplásico), el carcinoma muco-epidermoide de alto grado, fibroadenoma con metaplasia escamosa, abscesos subareolares y el quiste epidermoide de inclusión.

Los *carcinomas metaplásicos*, constituyen un grupo de neoplasias raras y heterogéneas con características que sugieren una diferenciación glandular. Son raros (0.2%) y la mayoría tienen un componente ductal con elementos mesenquimatosos o escamosos, entre los que se incluye una matriz condroide u ósea de donde se derivan diversos nombres, tales como carcinoma sarcomatoide, pseudosarcoma, carcinosarcoma, carcinoma de células en huso, carcinoma con células gigantes osteoclasticas y carcinoma productor de matriz. No tienen datos clínicos que les distinguan de otros tumores, pero pareciera ser que su mala definición mamográfica es una característica constante. Su comportamiento es incierto, algunos son de comportamiento agresivo y otros prefieren ser más bondadosos. Para establecer el diagnóstico se debe demostrar la presencia concomitante de los componentes sarcomatoides y carcinomatosos, o por lo menos dos componentes neoplásicos, ya sea ductales y escamosos o epiteliales y mesenquimatosos. La metaplasia escamosa suele ser el hallazgo más frecuente.

El *carcinoma adenoquístico* es raro (1%), sin embargo, en comparación con su contraparte en las glándulas salivales, son de crecimiento lento, casi nunca dan metástasis y tienen buen pronóstico. Sin embargo se han reportado casos de metástasis hasta 9 años después del diagnóstico y otros con lesiones bilaterales, con y sin compromiso axilar. Generalmente se trata de una lesión de 0.5 a 12 cm localizada preferentemente en la zona de la areola y el pezón; dado que tiene un componente mioepitelial, suele ser dolorosa a la palpación (¿contractilidad?). Se caracterizan por la presencia de nidos cribiformes organizados como si se tratase de queso suizo. Las células suelen ser mioepiteliales pequeñas (basaloides) y del epitelio ductal. Los huecos “del queso” están llenos de un material homogéneo, amorfo, eosinofílico o discretamente basofílico, asociado a estroma mixoide o hialinizado.

El *carcinoma apócrino* es una variedad muy rara del CD o el CL, con cambios citológicos apócrinos que muy probablemente se originan de una metaplasia apócrina preexistente. Para clasificarlo como tal, todo o casi todo el tumor debe tener estos cambios. No tiene ningún dato clínico o radiológico que lo distinga, sin embargo parece ser que tienden a ocurrir entre la sexta y la séptima década. Las células son fuertemente positivas (al igual que las benignas) a la proteína-15 que se aísla del líquido espeso de la enfermedad quística. Consiste de cordones sólidos y hojas de células apócrinas atípicas con abundante citoplasma granular y homogéneo. El núcleo es glande, pleomórfico, hiper cromático con membrana irregular, el nucleolo es prominente.

El *carcinoma secretor* es una variante del CD y tiene un pronóstico favorable; es raro y se le denominó inicialmente como carcinoma mamario juvenil por la supuesta apreciación de ser más frecuente en la niñez. Ahora se sabe que se llega a presentar desde los 3 hasta los 87 años, por ello actualmente sólo se le conoce como *carcinoma secretor*. La mayoría de las veces es una masa firme, indolora, móvil, bien circunscrita de entre uno y 16 cm, localizada mayormente por debajo de la areola; ocasionalmente, se acompaña de desagüe por el pezón. A veces se le confunde clínica y radiológicamente con un fibroadenoma o enfermedad fibroquística. Las células tienen atipia mínima y poca actividad mitótica, sin embargo el citoplasma es vacuolado o eosinofílico y granular con abundante secreción de mucina y mucopolisacáridos. La positividad de las vacuolas a mucina es variable, sin embargo las células siempre se tiñen con PAS o azul Alcian. Parece ser que, como una característica única, anidan una traslocación cromosomal en los genes ETV6 y NTRK3. Crece lentamente, sin embargo se ha reportado recidiva hasta 20 años después de su extirpación, aún así, existen pocos casos mortales.

El *carcinoma rico en lípido* es una variante muy rara del CD, tiene muy mal pronóstico. Siempre se aprecian vacuolas citoplasmáticas claras muy prominentes, que obedecen a la pérdida de lípido durante el procesamiento de la muestra. Se presenta como una masa moderadamente lobulada, que va de los 1.5 a los 15 cm. Histológicamente se muestran nidos, cordones y hojas sólidas de células mayormente poligonales, con citoplasma como ya se señaló, multivacuolado, espeso y claro; las células se asemejan a lipoblastos. El núcleo es irregular, hiper cromático, pleomórfico y con uno o más nucleolos prominentes. Estas células tumorales son positivas a la tinción neutral de lípidos. Se debe hacer diagnóstico diferencial con los carcinomas secretor, rico en glucógeno, apócrino, oncocítico, mioepitelial y el liposarcoma epiteloide.

El *carcinoma con características coriocarcinomas* es, afortunadamente un tumor maligno raro, ya que el pronóstico es malísimo, las pacientes fallecen con múltiples metástasis unos cuantos meses después del diagnóstico. Curiosamente se tiene a presentar más en el seno derecho. Las células tumorales muestran reacción de inmunoreactividad positiva a la gonadotropina corionica (HGC), la cual también está elevada en el suero. Es posible que su agresividad se relacione con la acción inmunosupresora de las proteínas relacionadas con el embarazo como es el caso de la HGC. Histológicamente el tumor se parece a los coriocarcinomas, con espacios glandulares túbulo-quísticos cubiertos predominantemente con células gigantes que muestran un núcleo prominente pleomórfico, con citoplasma acidófilo abundante y citoplasma vacuolado por lo que se asemeja a las células citotrofoblásticas y a las sincitiotrofoblásticas. En las mujeres jóvenes se debe sospechar carcinoma mamario metastático, pero la diferencia se establece básicamente en la presencia de CDIS o CD infiltrante en la periferia de la lesión, lo que evidencia el origen del primario.

El *carcinoma inflamatorio de la mama* tiende a afectar más a mujeres entre los 50 años y los 60 años de edad, a diferencia de las mastitis infecciosas que afectan a mujeres más jóvenes.

Las lesiones en general son más grandes que otros tumores, tiene menor sobrevida (sólo 2.9 años después del diagnóstico) en comparación a las neoplasias

más comunes y constituyen del 1 al 10% de los casos. La presentación clínica, obviamente es la de un proceso inflamatorio en el seno, con piel de naranja, enrojecimiento, engrosamiento de la cubierta cutánea, una masa palpable (62%), cambios en el pezón, sobre todo inversión y compromiso axilar (68%). En la mamografía se encuentran datos compatibles con carcinoma, con engrosamiento de la piel y de las trabéculas, aumento difuso de la densidad, microcalcificaciones y retracción del pezón. Su presentación clínica obedece al hecho de que los linfáticos dérmicos están bloqueados por células malignas.

Tumores malignos no epiteliales.

Constituyen una importante minoría de las neoplasias mamarias y en ellas se incluyen los tumores primarios y metastáticos de origen linfo-reticular, las metástasis hematógenas de tumores extramamarios, los sarcomas primarios del seno y los relacionados (¿ocasionados?) por el tratamiento.

Los *tumores linfo-reticulares primarios* de la mama, son raros. El linfoma es el más común de ellos y sólo constituye el 0.1-0.5% de las masas palpables. Es más frecuente en pacientes maduras o un poco más grandes, con su pico en la sexta década; pareciera ser que ahora se diagnostican con más frecuencia y que predominan en el seno derecho. Los criterios de diagnóstico deben incluir, la infiltración del tejido mamario por el linfomatoso, la ausencia de enfermedad diseminada concomitante o de un linfoma extramamario previo y el compromiso de los ganglios axilares ipsilaterales. Los hallazgos mamográficos son inespecíficos. Responden bien a la quimioterapia.

Los *tumores linforeticulares secundarios*, incluyen al linfoma, la leucemia y el mieloma; la mayoría cursan con enfermedad diseminada o por lo menos con un primario extramamario. Clínicamente se distinguen una o varias masas, que son hipoeoicas al US. A veces se confunden con infecciones concomitantes (abscesos), las que no son raras en la paciente inmunodeprimida y en consecuencia se deben considerar en el diagnóstico diferencial.

Los *sarcomas granulocíticos* son neoplasias malignas de origen mieloide. Se trata de un tumor invasivo, sólido y destructivo compuesto por células inmaduras de la serie granulocítica. Se presenta en mujeres jóvenes, a veces es bilateral y se aprecian como uno o más nódulos bien circunscritos. Se deben diferenciar de metástasis hematógenas y de otros primarios del seno.

Las *metástasis hematógenas* son raras (2%), siendo más comunes las de un melanoma primario o lesiones malignas en pulmón, ovario, tiroides, carcinoides y los sarcomas de tejidos blandos. Algunas veces la lesión mamaria es la primera manifestación de la neoplasia primaria. Generalmente se trata de uno o más nódulos pequeños, firmes, móviles, sin fijación a la piel o a músculo pectoral. El hecho de que estas lesiones crezcan rápidamente debe hacer sospechar el diagnóstico, sobre todo al comparar el resultado de la mamografía o el US con una previa. No cursan con las típicas espículas ni microcalcificaciones, sin embargo cuando se identifican, deben orientar a pensar en las siembras samomatosas de los carcinomas del ovario. Una forma de distinguirlos de las lesiones mamarias primarias es que estas tienen reacción desmoplásica y las metástasis no. Algunas veces existe invasión difusa del tejido glandular.

Los *sarcomas* son lesiones malignas que se originan en el tejido mesenquimatoso y por lo tanto **no contienen** tejido epitelial. Son raros (0.7%); siendo los más comunes los angiosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas y sarcomas indiferenciados de alto grado. Dada la cada día más común cirugía conservadora seguida de radioterapia, tienden hoy en día a ser más frecuentes los postradiación.

El *angiosarcoma* es raro y con mal pronóstico, morfológicamente es heterogéneo y puede ser de grado alto, intermedio o bajo. No es de fácil diagnóstico, ni con los recursos de imagen ni con las biopsias sobre todo si son pequeñas, sin embargo, clínicamente deben sospecharse porque se caracterizan por una zona de piel engrosada, púrpura o azulosa sobre la lesión.

Los *carcinosarcomas* son los tumores primarios más raros de la mama (0.1%). Se caracterizan por tener componentes carcinomatosos y sarcomatosos, los que se derivan de elementos epiteliales y mesenquimatosos respectivamente. Se encuentran generalmente en mujeres mayores de 50 años y se presentan como una masa palpable, con un tamaño promedio de 3.3 cm, considerándose como muy peligrosos a los mayores de 5 cm. Son masas ovales, no calcificadas, pero con espículas ocasionales. Deben incluirse como posibilidad, al hacer el diagnóstico diferencial, de una masa circunscrita, no calcificada vista en la mamografía, entre las que también se incluyen los carcinomas circunscritos (variedades medular, papilar y mucinoso), tumores filoides y CDI de alto grado, en mujeres que tienen mutaciones genéticas.

Los *tumores carcinoides* primarios son raros. Afectan a mujeres entre los 35 y los 97 años con promedio de 66 años. No se ha reportado un solo caso en la que además de las manifestaciones locales se haya acompañado de síndrome carcinoide. Al establecerse el diagnóstico, antes de catalogar a la lesión como un tumor primario, deberá estudiarse a la enferma exhaustivamente, en búsqueda de un carcinoide primario oculto. Generalmente se trata de lesiones de crecimiento lento.

Algunas consideraciones terapéuticas actuales.

La *mastectomía radical* halsteriana se ha ido relegando paulatinamente. La comparación de grupos de enfermas sometidas a cirugía radical con aquellos con mastectomía sin disección axilar pero seguida de radiación postoperatoria o mastectomía más disección axilar por ganglios positivos, son similares y no muestran que esa cirugía tan extensa, tenga alguna ventaja.

Por ello, con la idea de eliminar el trauma que ocasiona la remoción de una mama, tanto a la paciente como a su entorno, en los últimos años, se ha dado preferencia a procedimientos menos mutilantes. Desgraciadamente, el asunto no ha sido tan adecuado, ya que muchas mujeres se pasan todo el tiempo con el pavor de que aparezca otra lesión en el sitio operado, lo que quizá es igualmente complicado desde el punto de vista psicológico. Sin embargo, al margen de esta observación, estadísticas confiables, indican que la sobrevida es igual entre pacientes sometidas a mastectomía y aquellas con cirugía conservadora. Obviamente, se tiene que hacer énfasis en la importancia del control local seleccionando bien cada caso, asegurando márgenes libres y el empleo de radioterapia sobre el lecho tumoral.

Estos conceptos, se deben aplicar a todas las pacientes, pero sobre todo en los subgrupos que tienen posibilidades de recurrencia local con el manejo conservador, como sucede con las menores de 35 años.

Se insiste, el control local es fundamental, para ello se deben buscar todos aquellos datos que puedan predecir la recurrencia en el área operada, sin embargo, aún se requiere un mejor entendimiento de los agentes que interactúan entre sí, como la biología del tumor y lo extenso de la neoplasia al momento del diagnóstico. Aún así, hay que recordar que algunos tumores aunque sean detectados muy tempranamente, son agresivos y probablemente ya dieron micrometástasis sistémicas.

Tratamientos específicos.

Estos consisten en estrategias que van dirigidas a los blancos moleculares que diferencian a las células malignas de las benignas y que son de importancia en el crecimiento y diseminación del cáncer. No se incluyen a las drogas citotóxicas ya que no se conocen muchos de los que serían sus blancos específicos.

Entre el 75 y el 80% de los tumores mamarios son positivos a RE o a RPg y del 15 al 20% son positivos a HER2. Cerca de la mitad de los HER2-positivos, también expresan los receptores hormonales; del 10 al 15% no expresan alguna de estas proteínas, por lo que se les considera *receptores negativos* (triple-negativos) y son extraordinariamente agresivos.

Entre los recursos disponibles actualmente se cuenta con tamoxifen, raloxifen, inhibidores de la aromataza y trastuzumab. Seguramente en un futuro cercano, la nano-tecnología permitirá la creación de *moléculas a la medida* para combatir este problema endémico.

Sobrevivientes de cáncer de mama.

*“Cuando llegues al final de tu cuerda,
Amárrale un nudo y sostente”* Roosevelt E. (1884-1962)

Las sobrevivientes a este tipo de neoplasias, siempre estarán en riesgo de la recurrencia y de la aparición de un segundo primario. También es posible que padezcan problemas médicos y psicológicos que suelen deberse al tratamiento, la predisposición genética u a otros factores de riesgo.

A estas enfermas, hay que insistirles en que de manera cuidadosa se autoexploran mensualmente. Es conveniente efectuar mamografía del tejido remanente y del seno contralateral una vez al año. El médico tratante deberá revisar a la enferma cada seis meses durante 5 años y de ahí en adelante una vez anualmente.

Las pacientes tienen más riesgo de *segundos primarios*, ya sean en el seno ipsilateral o en el contralateral, los ovarios, el colon y el recto. La recurrencia es relativamente baja si la lesión original es menor de un centímetro con ganglios axilares negativos.

No es raro que presenten complicaciones de los tratamientos, como linfedema, menopausia prematura y cambios neurocognoscitivos por el llamado “cerebro de la quimio”.

El *linfedema* se presenta entre el 20% y el 30% de los casos manejados quirúrgicamente. Se origina por una sobrecarga funcional del sistema linfático, en la cual el volumen de linfa excede la capacidad transportadora, como ocurre después del serio daño que se ocasiona con la disección axilar. Esto aumenta la presión oncótica en los tejidos debido a la acumulación intersticial de macromoléculas, lo que a su vez origina más edema. La forma aguda se resuelve en promedio, un año después, al readaptarse la red capilar. De no tratarse adecuadamente, evoluciona a la forma crónica, caracterizada por ser una alteración evolutiva, en la que predomina la inflamación crónica, aumento de volumen, fibrosis y gran riesgo de celulitis. Esto sin duda ocasiona serios problemas funcionales y alteraciones psicosociales. El manejo de la fase aguda con fisioterapia adecuada, es la mejor forma de prevenir el problema crónico. No hay que olvidar que el linfosarcoma en la extremidad, es una complicación tardía de este terrible problema.

El *tamoxifen* aumenta el riesgo de cáncer uterino, cosa que no parece suceder con los inhibidores de aromataza (anastrozole).

Entre el 5% y el 10% de estos tumores probablemente estén originados por mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2). La participación del genetista es obligada para la asesoría a los miembros de la familia.

La mama masculina.

Como se describió al inicio de este capítulo, el seno masculino normal, es una estructura rudimentaria, que consiste de glándulas pequeñas, tejido fibroso y grasa periductal. Sus anomalías pueden ser congénitas, inflamatorias, hormonales, medicamentosas y neoplásicas.

Las *congénitas* han sido descritas en el apartado correspondiente, básicamente son las mismas que suelen padecer las mujeres.

Las *inflamatorias*, ocasionadas por infecciones, son raras aunque se han reportado casos de abscesos mamarios por *Pseudomonas* en pacientes VIH-positivos y de mastitis gonocócica en homosexuales.

Entre las inflamaciones del parénquima, se incluyen, la ectasia ductal y la ulceración ductal que pueden ser ocasionadas por obstrucción de los conductos mamarios, irritación o abrasión de los pezones y de la pared circunvecina en el tórax. Los varones también se perforan el pezón y no es raro encontrar ulceraciones del mismo en corredores de grandes distancias por el roce de la ropa. También existen reportes de mastopatía diabética en varones.

La *ginecomastia* (Gr. *gynē, gynaikos* = mujer) es multifactorial, entre sus causas se encuentran anomalías genéticas, disfunción hormonal y efectos farmacológicos secundarios. Se origina por la proliferación benigna de los conductos glandulares, hiperplasia epitelial, expansión del estroma, aumento de la vascularidad y edema periductal.

Puede ser uní o bilateral y consiste en una masa tisular, no menor de 0.5 cm, que se presenta como un disco detrás del pezón. A veces se asocia a dolor que puede ir de una molestia menor hasta gran hipersensibilidad y dolor constante.

Entre los *factores cromosomales* se incluye el síndrome de Klinefelter (1912-¿?) que es la alteración más frecuente de los cromosomas de género. Los varones

tienen un cromosoma X de más, lo que ocasiona hipogonadismo, deficiencia adrogénica y espermatogénesis alterada. Entre las manifestaciones clásicas del síndrome se encuentra la ginecomastia además de testículos pequeños, pelo ralo, altura desproporcionada e infertilidad. Dado que hay una gran variabilidad de su expresión clínica, no se presentan todos los datos clínicos, sin embargo lo que debe hacer que se sospeche es la presencia de testículos pequeños y duros.

Los *pseudohermafroditas* homocigotos varones, con defectos en el gene 17- β -HSD3, presentan ginecomastia moderada.

Los *factores hormonales endógenos* ocasionan el crecimiento mamario varonil, ya sea por un aumento de los estrógenos circulantes o por deficiencia en los andrógenos. También se ha asociado, junto con genitales ambiguos secundarios, a un síndrome familiar de insensibilidad incompleta a los andrógenos.

La presencia de *prolactinomas*, aunque menos frecuente en el varón que la mujer, se acompaña con galactorrea espontánea y ginecomastia. La proliferación de células de Sertoli (1842-1910) en los testículos, los tumores de células de Leydig (1821-1908) y los seminomas llegan a cursar también con crecimiento mamario.

La *administración de hormonas exógenas* y ciertos medicamentos, podrían ocasionar ginecomastia la que debe considerarse como una variante de efectos colaterales o iatrogénicos. El manejo del cáncer de la próstata es un ejemplo de ello. Se ha empleado la orquiectomía, agonistas HL-HR y antiandrógenos, solos o combinados. Dentro de sus efectos secundarios están los bochornos y la ginecomastia. Igual pasa con compuestos sintéticos para el manejo de las metástasis óseas de esa neoplasia. Otros como el ketoconazol, que impide la síntesis de testosterona, también se han empleado como antihormonal para manejar casos de cáncer prostático y es muy popular como antimicótico. Los anabólicos esteroideos le ocasionan, las cremas que contienen estrógenos también, como es el caso de los niños cuyas madres las emplean o los embalsamadores que las aplican diariamente. Llega a ser un efecto secundario de la terapia citotóxica para cáncer de testículo. Muchos de los medicamentos de uso corriente suelen ocasionar ginecomastia como efectos colaterales, baste mencionar sólo algunos más como digital, furosemide, metoclopramida y ranitidina.

Dentro de las enfermedades que cursan con el problema, se encuentra tirotoxicosis, cirrosis hepática (30%), insuficiencia renal crónica, cáncer broncogénico así como tumores feminizantes de la corteza adrenal.

Algunas infecciones testiculares, como las orquitis por paperas o lepra, llegan a manifestarse como una causa del problema en jóvenes.

El VIH afecta al tejido glandular, al mesénquima y al tejido linfoide intramamario generando ginecomastia, alteraciones del tejido adiposo e hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma.

Quienes la padecen, a su vez están en más riesgo de desarrollar cáncer testicular y carcinoma escamocelular de la piel desconociéndose los agentes causales.

El *tratamiento* puede ser médico, con radiación local o quirúrgico.

Los *fármacos* que se emplean, son antiestrógenos ya que se cree que la fisiopatología del crecimiento mamario, en los varones, se debe a una proporción alterada entre el estradiol libre sérico (que estimula el epitelio mamario) y

la testosterona (que lo inhibe). Por ello, se emplean el tamoxifen, clomifen y danazol.

La *radiación* se ha administrado profilácticamente en pacientes que serán sometidos a manejo hormonal de cáncer de la próstata, habiéndose logrado reducir la frecuencia del 67 al 28%. No se han percibido efectos indeseables a largo plazo, aunque sí ocasiona eritema relativamente molesto.

La *cirugía*, por medio de la mastectomía subcutánea, con abordaje periareolar, es el tratamiento quirúrgico de elección. Actualmente la liposucción se emplea de manera casi rutinaria.

La inyección subcutánea de líquidos viscosos como el silicón y el aceite mineral, con el objeto de feminizar al cuerpo masculino, es realmente una ginecomastia deseada, aunque a veces ocasionen cicatrización y deformidad, obviamente no se trata de una auténtica ginecomastia. Hoy en día no es infrecuente encontrar sujetos del sexo masculino con prótesis mamarias

Otras masas en las mamas masculinas.

Entre estas se encuentran quistes hemorrágicos, neuromas, lipomas, necrosis grasa, abscesos, mastitis granulomatosa y metástasis.

Neoplasias malignas en la mama masculina.

El *cáncer* es 100 veces menos frecuente que en las mujeres, constituye <1% de todas las neoplasias malignas en el sexo masculino. Un error común es pensar que los varones no padecen tumores malignos mamarios. Lamentablemente a pesar de que es más fácil notar alguna alteración, el diagnóstico frecuentemente es tardío. Lector, ¿A cuantos varones les explora las mamas y axilas rutinariamente? Sólo recuerde, la sobrevida de las mujeres actualmente anda en 86%, la mortalidad de los varones, por el mismo problema anda en el 31-33%.

Al igual que en las mujeres, la presentación más común es una masa y el diagnóstico se efectúa por biopsia con aguja cortante o excisional. Hay poca experiencia con los datos mamográficos.

Básicamente se presentan los mismos tipos de neoplasias y sus subtipos, que en las mama femeninas.

El 90% son carcinomas invasores, siendo el CID el más común; los lobulares son menos frecuentes, lo que no llama la atención, porque no existen lóbulos terminales, sin embargo, los papilares son más comunes. El CDIS en los varones se debe considerar como premaligno y ser manejado con mastectomía. Muchos son positivos a receptores estrogénicos. También se llega a encontrar enfermedad de Paget.

Se consideran como en alto riesgo a portadores del síndrome de Klinefelter, aquellos que padecen problemas testiculares o ginecomastia, que han empleado estrógenos (transexuales), recibido antiandrógenos o han sido sometidos a radiación. Curiosamente, también parecen existir más casos en varones con antecedentes de trauma cerebral, fracturas de cráneo y consumo de drogas que elevan los niveles de prolactina, así como en pacientes con prolactinoma. También son más frecuentes en los que tienen antecedentes familiares de cáncer mamario, sea en varones o

mujeres. De hecho se sabe bien, que las mutaciones en BRCA2 predisponen a la enfermedad.

Los pacientes más afectados son hombres senectos mayores que las mujeres, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 63.4 años (en mujeres es de 58.2 años).

Se presentan como una masa indolora y central, aunque en estadios avanzados hay dolor, secreción por el pezón y ulceración de la piel. Ante la menor duda habrá que efectuar una biopsia.

Los factores pronósticos más importantes, son el tamaño del tumor, la invasión linfática y el estado de los ganglios axilares. El pronóstico es peor que en las mujeres, posiblemente se deba al diagnóstico tardío ya que hasta en el 33 %, al momento del diagnóstico ya hay metástasis a pulmones, huesos, cerebro, hígado, ganglios linfáticos y piel.

El manejo es similar al de las mujeres, sin embargo parece ser que son más susceptibles a la manipulación hormonal.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento en casos operables. No hay que olvidar que muchos están infectados por la ulceración y que los colgajos son menos vascularizados que en las mujeres. El empleo de radiación postoperatoria sigue los mismos parámetros que para los casos femeninos.

En relación al manejo endócrino, a los varones hay que considerarlos como a las mujeres postmenopáusicas. Desde 1942, a los varones con cáncer mamario metastático se les ha tratado con orquiectomía. Dado que los tumores predominantemente exhiben receptores estrogénicos, el empleo de antiestrógenos da el mismo resultado que la resección testicular, así que el tamoxifen es muy popular, sin embargo, tiene en los hombres más efectos colaterales, como aumento de peso y trombosis venosa profunda, que son menos frecuentes en las mujeres. Algunos sujetos desarrollan resistencia al medicamento por lo que hay grupos que ya están empleando inhibidores de aromatasa.

REFERENCIAS

1. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1 Suppl 1):S86-S93.
2. Ai-Ping F, Yue Q, Yan W. A case report of remote cutaneous metastasis from male breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2007; 46(7):738-739.
3. Alazemi S, Suarez MM, Baier HJ. Direct migration of liquid silicone oil to the mediastinum. *Am J Med* 2008; 121(2):e3-e4.
4. Amato L, Berti S, Chiarini C, Fabbri P. Atopic dermatitis exclusively localized on nipples and areolas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(1):64-66.
5. Barnes PJ, Dumont RJ, Higgins HG. Acinar pattern of mammary Paget's disease: a case report. *Breast J* 2007; 13(5):520-526.
6. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282(13):1270-1280.
7. Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5):935-46, vii.
8. Blumencranz P, Whitworth PW, Deck K et al. Scientific Impact Recognition Award. Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *Am J Surg* 2007; 194(4):426-432.
9. Bosch X. Unique features of inflammatory breast carcinoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):549.
10. Brenner RJ, Parisky Y. Alternative breast-imaging approaches. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5):907-23, viii.
11. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1652-1654.
12. Cardenosa G. Cysts, Cystic Lesions, and Papillary Lesions. *Ultrasound Clin* 2006; 1 (4):617-629.
13. Carlson GW, Page A, Johnson E, Nicholson K, Styblo TM, Wood WC. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5):1074-1078.
14. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3:S1-22.
15. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91(3):185-194.
16. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(3):191-198.
17. Cho EY, Oh YL. Fine needle aspiration cytology of sclerosing adenosis of the breast. *Acta Cytol* 2001; 45(3):353-359.

18. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8(3):235-244.
19. Cooper Z, McKay MP. Diabetic mastopathy. *Am J Emerg Med* 2004; 22(6):498.
20. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16(1):17-34.
21. De Silva NK, Brandt ML. Disorders of the breast in children and adolescents, Part 1: Disorders of growth and infections of the breast. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19(5):345-349.
22. Derman O, Gold MA. Poland's syndrome and premature ovarian failure. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(6):389-392.
23. Di CC, Mrad K, Zavaglia K et al. Papillary lesions of the breast: a molecular progression? *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(1):71-76.
24. Di LG, Autorino R, Perdona S, De PS. Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(12):972-979.
25. Dodd LG, Sneige N, Reece GP, Fornage B. Fine-needle aspiration cytology of silicone granulomas in the augmented breast. *Diagn Cytopathol* 1993; 9(5):498-502.
26. Eastell R. Breast cancer and the risk of osteoporotic fracture: A paradox. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):42-43.
27. Efrat M, Mogilner JG, Iujtman M, Eldemberg D, Kunin J, Eldar S. Neonatal mastitis—diagnosis and treatment. *Isr J Med Sci* 1995; 31(9):558-560.
28. Elsiddig KE, Khalil EA, Elhag IA et al. Granulomatous mammary disease: ten years' experience with fine needle aspiration cytology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(4):365-369.
29. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980; 40(11):3863-3874.
30. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D et al. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg* 2006; 192(4):492-495.
31. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir MA. Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006; 192(5):636-639.
32. Garreau JR, Nelson J, Look R et al. Risk counseling and management in patients with lobular carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005; 189(5):610-614.
33. Gertig DM, Fletcher AS, English DR, Macinnis RJ, Hopper JL, Giles GG. Hormone therapy and breast cancer: what factors modify the association? *Menopause* 2006; 13(2):178-184.
34. Gill HK, Ioffe OB, Berg WA. When is a diagnosis of sclerosing adenosis acceptable at core biopsy? *Radiology* 2003; 228(1):50-57.
35. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006; 33(2):455-502.

36. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002; 223(3):829-838.
37. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(13):966-975.
38. Hellman S, Harris JR. The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res* 1987; 47(2):339-342.
39. Hines RN, McCarver DG. Pharmacogenomics and the future of drug therapy. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(4):591-619.
40. Howell LP, Lin-Chang L. Cytomorphology of common malignant tumors of the breast. *Clin Lab Med* 2005; 25(4):733-60, vii.
41. Ismael G, Rosa DD, de AE, Braga S, Piccart-Gebhart M. Trastuzumab (herceptin) for early-stage breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(2):239-256.
42. Karakuzu A, Koc M, Ozdemir S. Multiple cutaneous metastases from male breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):1101-1102.
43. Karam-Orantes M, Pichardo-Velazquez P, Fonte-Avalos V, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C, Vega-Memije E. [Mammary Paget's disease: case report and review of the literature]. *Gac Med Mex* 2006; 142(3):243-246.
44. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007; 8(1):55-62.
45. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(5):391-397.
46. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188(1):49-61.
47. Kepple J, Henry-Tillman RS, Klimberg VS et al. The receptor expression pattern in ductal carcinoma in situ predicts recurrence. *Am J Surg* 2006; 192(1):68-71.
48. Khalbuss WE. Cytomorphology of rare malignant tumors of the breast. *Clin Lab Med* 2005; 25(4):761-75, vii.
49. Klein S. Evaluation of palpable breast masses. *Am Fam Physician* 2005; 71(9):1731-1738.
50. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14(3):305-28, v.
51. Lakshmanan R, Clarke MJ, Putti TC. Diabetic fibrous mastopathy. *Singapore Med J* 2007; 48(6):579-581.
52. Lannin DR. Twenty-two year experience with recurring subareolar abscess and lactiferous duct fistula treated by a single breast surgeon. *Am J Surg* 2004; 188(4):407-410.
53. Laronga C, Hasson D, Hoover S et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006; 192(4):481-483.
54. Layfield LJ, Glasgow BJ, Cramer H. Fine-needle aspiration in the management of breast masses. *Pathol Annu* 1989; 24 Pt 2:23-62.

55. Levine PH, Cangiarella J. Cytomorphology of benign breast disease. *Clin Lab Med* 2005; 25(4):689-712, vi.
56. Levine RL, Allen TC, Cartwright J, Jr., Cagle PT. Silicone thorax due to a ruptured breast implant. *Chest* 2005; 127(5):1854-1857.
57. Li S, Grant CS, Degnim A, Donohue J. Surgical management of recurrent subareolar breast abscesses: Mayo Clinic experience. *Am J Surg* 2006; 192(4):528-529.
58. Lonning PE. Adjuvant endocrine treatment of early breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(2):223-238.
59. Masi CM, Olopade OI. Racial and ethnic disparities in breast cancer: a multilevel perspective. *Med Clin North Am* 2005; 89(4):753-770.
60. Masood S, Khalbuss WE. Nipple fluid cytology. *Clin Lab Med* 2005; 25(4):787-viii.
61. Masood S. Prognostic/predictive factors in breast cancer. *Clin Lab Med* 2005; 25(4):809-25, viii.
62. McLaughlin MR, O'Connor NR, Ham P. Newborn skin: Part II. Birthmarks. *Am Fam Physician* 2008; 77(1):56-60.
63. Meisner AL, Fekrazad MH, Royce ME. Breast disease: benign and malignant. *Med Clin North Am* 2008; 92(5):1115-41, x.
64. Montiel-Jarquín A, Reyes-Paramo P, Ramos-Alvarez G, Lopez-Colombo A, Tinajero-Esquivel M, Ruiz-Leon B. [External periareolar incision for subdermal mastectomy in men with gynecomastia]. *Cir Cir* 2007; 75(5):327-331.
65. Morrow KJ, Jr., Bawa R, Wei C. Recent advances in basic and clinical nanomedicine. *Med Clin North Am* 2007; 91(5):805-843.
66. Nelson R. Oleic acid suppresses overexpression of ERBB2 oncogene. *Lancet Oncol* 2005; 6(2):69.
67. Nzegwu MA, Agu KA, Amaraegbulam PI. Idiopathic granulomatous mastitis lesion mimicking inflammatory breast cancer. *CMAJ* 2007; 176(13):1822.
68. O'Sullivan MJ, Morrow M. Ductal carcinoma in situ—current management. *Surg Clin North Am* 2007; 87(2):333-51, viii.
69. Oviedo-Boysó J, Valdez-Alarcon JJ, Cajero-Juarez M et al. Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis. *J Infect* 2007; 54(4):399-409.
70. Owen OG. High-dose chemotherapy for ERBB2-negative breast cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7(3):201.
71. Pimentel CL, Barnadas MA, Dalmau J et al. Pigmented Paget's disease in a man previously treated with mammoplasty reduction for gynecomastia. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl):S62-S63.
72. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(23):2399-2405.
73. Ross S, Estok RP, Levine C, Armstrong K. Should risk factors for breast cancer influence evaluation of breast abnormalities? *Am Fam Physician* 2004; 70(1):35-6, 38.

74. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(9):1397-1399.
75. Sanchez-Carpintero I, Martinez MI, Mihm MC, Jr. Clinical and histopathologic observations of the action of imiquimod in an epithelioid hemangioendothelioma and Paget's mammary disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1):75-79.
76. Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger BP. Silicone embolism syndrome: a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* 2005; 127(6):2276-2281.
77. Scott BG, Silberfein EJ, Pham HQ et al. Rate of malignancies in breast abscesses and argument for ultrasound drainage. *Am J Surg* 2006; 192(6):869-872.
78. Sewell CW. Pathology of high-risk breast lesions and ductal carcinoma in situ. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5):821-30, v.
79. Sobel V, Zhu YS, Imperato-McGinley J. Fetal hormones and sexual differentiation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(4):837-8xi.
80. STEPHENSON HE, Jr., GROSS S, GUMPORT SL, MEYER HW. Cystosarcoma phyllodes of the breast; a review of the literature with the addition of 15 new cases. *Ann Surg* 1952; 136(5):856-863.
81. Stricker T, Navratil F, Forster I, Hurlimann R, Sennhauser FH. Nonpuerperal mastitis in adolescents. *J Pediatr* 2006; 148(2):278-281.
82. Sunga AY, Eberl MM, Oeffinger KC, Hudson MM, Mahoney MC. Care of cancer survivors. *Am Fam Physician* 2005; 71(4):699-706.
83. Touraine P, Youssef N, Alyanakian MA et al. Breast inflammatory gigantomastia in a context of immune-mediated diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5287-5294.
84. Truong LD, Cartwright J, Jr., Goodman MD, Woznicki D. Silicone lymphadenopathy associated with augmentation mammoplasty. Morphologic features of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(6):484-491.
85. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K et al. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology* 2004; 36(3):254-257.
86. Tyler X, Coghill SB. Fine needle aspiration cytology of collagenous spherulosis of the breast. *Cytopathology* 1991; 2(3):159-162.
87. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg* 2006; 191(6):799-805.
88. van Aalst JA, Sadove AM. Treatment of pediatric breast problems. *Clin Plast Surg* 2005; 32(1):65-78, ix.
89. Vo T, Xing Y, Meric-Bernstam F et al. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am J Surg* 2007; 194(4):527-531.
90. Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M et al. Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192(4):552-555.
91. Wise GJ, Roorda AK, Kalter R. Male breast disease. *J Am Coll Surg* 2005; 200(2):255-269.

92. Yang WT. Sonography of Unusual Breast Neoplasms. *Ultrasound Clin* 2006; 1 (4):661-672.
93. Yang W, Dempsey PJ. Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(5):845-61, vii.
94. Yang WJ, Kim DS, Im YJ et al. Extramammary Paget's disease of penis and scrotum. *Urology* 2005; 65(5):972-975.
95. Ying MWL AACK. The 'other half' of breast cancer: A review of male breast cancer. *J Mens Health* 2005; 2 (4):406-413.

CAPÍTULO 15

EL TÓRAX

*“Hay más sabiduría en tu cuerpo,
que en lo más profundo de tu
filosofía”*

Nietzsche F. (1844-1900)

La esencia misma de la práctica médica, es el empleo de la ciencia y la tecnología, acompañada de paciencia y agilidad de parte del facultativo para poder escuchar y explorar al paciente, con el objeto de orientar el diagnóstico. La posibilidad para auscultar (L. *auscultare* = escuchars), con objeto de identificar los sonidos que genera el cuerpo durante su incesante trabajo, y la percepción de la distorsión de los mismos por la enfermedad, es parte esencial de ese ejercicio clínico. En 1816 RTH Laënnec (1781-1826) hizo posible que se pudiesen escuchar los ruidos cardiacos y pulmonares, sin tener que *“pegar la oreja en el pecho de pacientes sucios, pestilentes y llenos de piojos”*, al emplear un instrumento al que denominó estetoscopio (Gr. *Stēthos* = pecho + *skopein* ver, examinar); con ello introdujo un objeto que simboliza al médico tratante. ¿Recuerda usted su primer estetoscopio?

Consideraciones embriológicas y anatómicas del tórax.

Las paredes torácica y abdominal, aunque parecen diferentes, realmente forman una unidad desde el punto de vista de su desarrollo embrionario y funcional.

Embriología.

Aunque en este capítulo, se hará énfasis en los aspectos relacionados con el tórax, es conveniente recordar que las tres cavidades mesodérmicas primarias del cuerpo, forman, en los vertebrados, las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal. Estos tres espacios diferentes entre sí, se originan, durante la embriogénesis temprana de la cavidad celómica, justo cuando el mesodermo somático se vuelve mesotelial y forma la capa parietal de las llamadas membranas serosas (porque contienen suero). Del mesodermo esplácnico (Gr. *splanchnikos* = relativo a las vísceras), se deriva su contraparte visceral (y lógico contienen vísceras).

Por ahí de la tercera semana del desarrollo embrionario, a la altura de lo que será la base de la cavidad torácica, se empieza a insinuar una placa de mesodermo denominada *septo transverso*, iniciando con ello la división de la cavidad

celómica original. Ésta placa al paso de las semanas, se transformará en el tendón diafragmático.

El intestino primitivo, se divide, de acuerdo a las estructuras a las que da origen en faríngeo, anterior, medio y posterior. El faríngeo se extiende, desde la membrana bucofaríngea hasta la zona en donde se empieza a proyectar el divertículo traqueo-bronquial. El intestino anterior es la continuación del tubo faríngeo y termina hasta el sitio en donde se encuentra el brote hepático. El intestino medio, lo hace desde este sitio, hasta la unión de los dos tercios derechos del colon transversal con el izquierdo y el intestino posterior se extiende desde este sitio, hasta la membrana cloacal.

Aproximadamente al mes de gestación, se empieza a insinuar, en la porción ventral de la unión del tubo faríngeo con el intestino anterior, un saco, llamado *divertículo pulmonar*, del que se originará el tronco traqueo-bronquial y los pulmones. Por detrás, éste se mantiene en íntima relación con la cara ventral del intestino anterior mediante el septo traqueo-bronquial. El esófago se forma del intestino anterior y continuará su trayecto hacia el abdomen, a través de un hueco en el diafragma (hiato esofágico). La falla de división del intestino anterior, en la vía respiratoria y el tubo alimentario, es un defecto muy común que da origen a la atresia esofágica y a las fistulas traqueo-esofágicas.

Después que se ha separado del intestino anterior, el primordio traqueal se divide en dos brotes pulmonares, uno derecho y otro izquierdo, los que al ir creciendo forman a los bronquios. Del extremo del derecho, se originan los *tres* bronquios secundarios, del izquierdo sólo *dos*. Cada bronquio secundario se va dividiendo en dos, formando los bronquios segmentarios (10 de lado derecho y 8 del izquierdo). El proceso *no se detiene con el nacimiento*; el pulmón sigue “madurando” en algunos casos hasta los siete años de edad. Los bronquiolos respiratorios deben adelgazarse considerablemente para formar los sacos alveolares primitivos o terminales, que buscan ponerse en contacto con el endotelio de los capilares. Los **neumocitos aplanados** de estos sacos son las denominadas **células epiteliales alveolares tipo I**; los capilares se proyectan hacia el interior de los sacos, estableciéndose una unidad funcional *epitelio-endotelial*, en la cual de un lado hay aire ambiente y del otro, sangre capilar con un flujo de 5L/min en descanso, que puede incrementarse, en momentos de máximo consumo de oxígeno, hasta 25 L/min., en adultos jóvenes y sanos. Se trata de una verdadera barrera aéreo-hemática que llega a tener un área hasta de 70 m² con 1µm de espesor. Al avanzar el desarrollo se suman, en el lado bronquial, otras células epiteliales designadas como **alveolares tipo II**, cuya función es disminuir la tensión superficial de la interfase aéreo-hemática, mediante la producción de un fluido, rico en fosfolípidos, llamado *Surface Active Agent*, lo que le da estabilidad mecánica al alveolo y mantiene sin líquido su superficie.

Durante la gestación, los pulmones forman un sistema hidráulico, lleno de un líquido producido activamente y vertido a la luz bronquial, en donde fluye continuamente y drena hacia el líquido amniótico, manteniendo, dentro de las vías respiratorias, una presión hidráulica “intraluminal” de 1.5 cm., de agua. Es vital que esta presión **no baje**, para con ello evitar su aplastamiento o hipoplasia y que se detenga la división bronquiolar. De hecho, este aspecto fisiológico, ha llevado

a los investigadores a la oclusión temporal de la tráquea del producto “*in utero*”, con la idea de elevar la presión Intrabronquial, y con ello evitar la hipoplasia que caracteriza a los pacientes con hernia de Bochdaleck (1801-1883).

La formación de la *vasculatura pulmonar* está íntimamente relacionada con la del sistema cardiovascular y cualquier cambio cardíaco, repercute en la formación de la circulación pulmonar. Inicialmente en el periodo prenatal, la vasculatura está relacionada con el desarrollo del árbol bronquial; para la semana 16 de gestación se han formado las arterias preacinares y en la 20, las venas. Durante la fase canalicular del desarrollo pulmonar, entre las semanas 16 y 28 de embarazo, ya se formó la estructura básica para el intercambio gaseoso; cualquier alteración en una arteria pulmonar, resulta en hipoplasia dentro del territorio que debía irrigar normalmente, lo que hace evidente la simbiosis entre el flujo pulmonar y el adecuado desarrollo del pulmón.

A ambos lados del intestino anterior se encuentran los canales pericardio-peritoneales y en ellos se van acomodando los rudimentos pulmonares. Más tarde, por medio de los pliegues pleuro peritoneales y los pleuro pericárdicos, se separan los canales pericardio-peritoneales de las cavidades pleurales y pericárdica. El espacio que queda, es la cavidad torácica primitiva.

Originalmente el mesodermo, cubre a las tres cavidades primarias de los vertebrados, la pleural, la pericárdica y la peritoneal, que se originan durante la embriogénesis temprana, como ya se señaló, de la cavidad celómica. Los brotes pulmonares al crecer van empujando esta membrana, como lo haría el puño al intentar introducirse en un globo. La porción que está en contacto directo con el brote pulmonar, origina la pleura visceral, la que se queda “pegada” a la pared será la parietal.

El crecimiento pulmonar da origen a las membranas pleuro-pericárdicas que además de vasos, tienen a los nervios frénicos. Acaban por unirse una con otra, y junto con las raíces pulmonares, la cavidad torácica por fin se divide en dos cavidades pleurales laterales y una pericárdica central. Los mioblastos penetran sobre este andamio y forman la parte muscular del diafragma, que en resumen, se origina, por el septo transversal en lo que corresponde al tendón central, las dos membranas pleuro-pulmonares, el mesenterio del esófago y los componentes musculares de la pared. Los recién formados “hemi diafragmas” (cada uno tiene su propio nervio frénico) y los *pilares*, que se forman del llamado mesenterio esofágico, también son musculares.

Generalidades anatómicas.

La *piel*, es fina y tersa en la superficie ventral y gruesa en el dorso. Las líneas de Langer son casi transversas de tal manera que las cicatrices de heridas quirúrgicas longitudinal suelen ser gruesas y muy visibles, en tanto que las transversas o discretamente oblicuas hacia abajo y adentro, son delgadas y muchas veces casi invisibles después de algunos años.

El *tejido celular subcutáneo*, es idéntico al del resto del cuerpo, a excepción del que encuentra en lo que es la zona “dilatada” de la pared anterior, que corresponde a la porción inferior del tórax y prácticamente toda la del abdomen, en donde en

la *línea media axilar*, se condensa y origina la fascia de Scarpa (1747-1832), que es una estructura membranosa muy bien definida y bastante fuerte. Ésta permite que el tejido celular subcutáneo, se desplace sobre la pared del tórax, las vainas de los rectos y la aponeurosis del músculo oblicuo externo. Por arriba desaparece en las porciones superiores del tórax, por debajo llega hasta los muslos, en donde está fijada, por medio de unas bandas fibrosas que unen a la dermis con la fascia lata. Esta fascia está adherida a los lados del pubis, continuándose hacia el pene y el escroto, a donde se le ha denominado fascia de Colles (1773-1843). Esto explica por ejemplo, porque la extravasación urinaria, consecutiva a una lesión de la uretra peniana, puede extenderse desde esa zona, a la pared abdominal anterior e incluso llegar hasta el espacio submamario y la axila. *Nunca* pasará a la espalda, porque como se dijo, la fascia de Scarpa, no se extiende más allá de la línea media axilar.

En el *plano neurovascular*, entre las capas musculares media y profunda, pasan todos los nervios de la pared acompañándose de sus arterias y venas, siguiendo una espiral en el tórax y el abdomen. Los nervios están por debajo de las arterias, y siempre se encuentran más cerca de la piel; para no olvidarlo, basta recordar que la médula espinal es más exterior que la aorta. Precisamente, de ella se desprende el círculo vascular formado por las arterias intercostales y lumbares, terminando en el tórax hacia adelante, en la arteria torácica anterior (mamaria interna) que se prolonga hacia el abdomen con los nombres de epigástrica superior e inferior.

El *tronco simpático* **no** transita por el plano neurovascular, sigue verticalmente por dentro del círculo vascular, desde la base del cráneo, hasta la punta del cóccix, por lo que este siempre será anterior a los vasos segmentarios.

Del círculo vascular *arterial*, se desprenden los vasos que irrigan a la piel y la grasa subcutánea.

Las *venas* **no** siguen a las arterias, la sangre venosa, se recolecta en una red que se irradia de la cicatriz umbilical, hacia abajo hasta llegar a la vena safena en la ingle y por arriba, hacia las venas torácicas externas y axilares. Así mismo, algunas drenan por el ligamento redondo umbilical hacia la vena porta. Por este hecho, se distienden cuando se invierte el flujo por incremento de la presión dentro del árbol portal, lo que origina un signo clínico, frecuente en pacientes con hipertensión portal, al que se ha denominado por su semejanza con la *cabeza de la Medusa*, ser mitológico victimado por Perseo. Las venas supra e infraumbilicales también se llegan a abrir al buscarse un flujo alterno al bloqueo portal, formando plexos subcutáneos de venas varicosas, que pueden extenderse al nivel de la línea medio clavicular, desde el tórax superior hasta el abdomen inferior.

El *drenaje linfático* de la piel y el tejido subcutáneo sigue a las venas, ya sea hacia los ganglios axilares o inguinales.

Todos los nervios espinales, desde C1 hasta los del cóccix, llevan fibras simpáticas grises, es decir posganglionares, que literalmente se van “de aventón” con los nervios espinales, abandonándolos en la periferia. Estos son principalmente vasoconstrictores, aunque llegan a inervar a los erectores del pelo y a algunas glándulas sudoríparas. Obviamente su principal función es la regulación de la temperatura corporal.

El *esqueleto torácico*, está formado por doce vértebras, doce pares de costillas con sus cartílagos y el esternón. Por arriba, la cavidad torácica, se cierra por medio de la membrana suprapleural y por debajo por el diafragma el cual es convexo hacia el tórax, lo que hace evidente que esta cavidad sea más reducida que lo que aparenta la pared de la misma, por lo que algunas vísceras vitales como hígado, bazo, estómago y ambos riñones están cubiertos por costillas. Igualmente, la cavidad peritoneal es más amplia que lo que se ve, porque no termina en el reborde costal, sino que sube más o menos espacios intercostales, de acuerdo al movimiento del diafragma. Este hecho, explica el mecanismo de algunas heridas penetrantes toraco-abdominales.

Por cierto, aunque da la impresión, *las costillas* no tienen gran función protectora, sin embargo, “*son indispensables para la ventilación*”, impidiendo el colapso de la pared torácica a consecuencia de la presión negativa de la cavidad pleural. Una parte importante de los movimientos costales está determinada por las articulaciones costo-vertebrales, las que sin duda se incluyen entre las que más trabajan durante nuestra existencia.

Los músculos de la pared torácica y abdominal, se agrupan en tres capas morfológicas, sólo que en lo que se relaciona a la del tórax, la externa, que corresponde en el abdomen al músculo oblicuo externo, en éste, está diseñada para sostener a las extremidades superiores. A la capa intermedia, (oblicuo interno abdominal) las costillas la dividen en segmentos, y tiene dos capas llamadas músculos intercostales interno y externo, las costillas son como ya se señaló, parte de la capa intermedia. La más interna (transverso en el abdomen), está integrada, por lo que de manera general se conoce como músculo transverso íntimo, el que se fragmenta en tres subgrupos a los que se denomina, subcostales, intercostales íntimos y esterno-costales. El paquete neurovascular, está por dentro del intercostal interno (y de la costilla) y por fuera del transverso íntimo.

El *diafragma*, exclusivo de los animales placentarios, o sea casi todos los mamíferos, con excepción de los marsupiales y los monotremas, es una capa músculo-tendinosa delgada, que está por debajo (caudal) de los pulmones. Su principal función es la inspiración, aunque participa en el pujido extremo. De hecho morfológicamente es un derivado de la capa transversa. Tiene tres orificios principales, el aórtico localizado a la altura de la duodécima vértebra dorsal, el esofágico en línea con la décima vértebra torácica, y el de la cava inferior a nivel con la octava vértebra dorsal. De hecho, tiene dos componentes, uno *costal* y otro *crural* (L. en forma de pierna), que se integra al primero por arriba y se ancla por abajo a la columna vertebral. Como ya se señaló tienen origen embriológico distinto y también diferente función; el crural rodea por medio de una correa muscular al esófago abdominal, formando un canal que atraviesa este tubo a medida que avanza hacia el abdomen. Su contracción actúa como abrazadera, comportándose como un esfínter extrínseco. Es tan importante que en algunos casos en los que por alguna razón se reseca el esófago inferior, este diafragma crural, mantiene por sí mismo, una zona de alta presión a nivel de la unión mediastino-abdominal.

Los músculos intercostales y el diafragma son vitales para la respiración. La sección de la médula espinal por arriba de C3, mata por la inmovilidad de la pared

torácica y del diafragma. Cuando estos se contraen en condiciones normales, se incrementan los diámetros laterales, anteroposteriores y longitudinales del tórax, con lo que cae la presión de tal manera que fluye (se inspira) aire hacia el interior. En cuanto la presión intraalveolar se equipara con la atmosférica, se espira el aire, por que el aparato muscular deja de contraerse y al relajarse vuelve a su longitud original.

La *cavidad torácica* está ocupada casi en su totalidad por los pulmones. La parte media que les separa, el *mediastino*, contiene el corazón, los grandes vasos, el esófago, la tráquea, su bifurcación y el conducto torácico además de los nervios vagos y frénicos. Obviamente la mayoría de estas estructuras no sólo se mueven sino que cambian de volumen o diámetro, por ello están rodeadas de tejido conectivo lo que permite además de acúmulo de líquido, el crecimiento de una neoplasia. El mediastino está limitado por debajo por el diafragma, pero por arriba no hay barrera alguna que lo separe estructuralmente del cuello, por lo que nada impide que de éste sitio pueda escurrir hacia el tórax pus o saliva y ocasionar mediastinitis. La fascia prevertebral también se extiende del cuello hacia el tórax, terminando a la altura de la cuarta dorsal, lo que explica por qué, por ejemplo un absceso vertebral, puede llegar, sin obstrucción alguna, hacia esa zona de la cavidad torácica. La fascia pretraqueal, también baja al mediastino, anclándose en el cayado de la aorta, por lo que los abscesos cervicales anteriores, comprometen por delante al mediastino superior como pasa con la angina de Ludwig (1790-1865).

El *mediastino* se divide de inicio, en superior e inferior. Esta no deja de ser una división imaginaria, ya que no existe alguna estructura anatómica que permita distinguir en donde termina uno e inicia el otro. De hecho, corresponde más a una división de la imagen radiológica lateral del tórax, que se traza, por delante a partir del ángulo de Louis (1723-1792) en el esternón, a la altura del segundo cartílago costal, para terminar, por detrás, en el borde inferior de la cuarta vértebra dorsal. “*Todo lo importante*” dentro de la cavidad torácica, sucede en ese plano ficticio, como es el hecho que a esa altura están la bifurcación de la tráquea, el cayado de la aorta y un poco por encima la bifurcación de la pulmonar; también la vena ácigos se vacía en la cava superior, el conducto torácico alcanza el lado izquierdo del esófago, se encuentran el ligamento arterioso, los plexos cardiacos superficial y profundo y por si faltara algo, ahí termina, como ya mencionó, la porción inferior de la fascia prevertebral.

El *mediastino inferior*, se divide, ahora sí con la presencia del saco pericárdico, en *anterior*, *medio* y *posterior*. El anterior y el posterior, se comunican libremente con el mediastino superior. Las grandes arterias se encuentran de lado izquierdo, las venas del derecho. Por ello, la traquea, el esófago, los ápices pulmonares y los nervios frénicos y vagos, se relacionan con estructuras distintas de un lado y del otro. De lado derecho, son vecinas con venas y del lado izquierdo con arterias. Como todos sabemos, las venas se distienden, para ello necesitan espacio y el lado derecho del mediastino proporciona mucho espacio muerto. Del lado izquierdo, las arterias son rígidas, por ello no hay un gran espacio que sobre. Esto explica de entrada, por qué los crecimientos tumorales y los acúmulos líquidos, prefieran dirigirse hacia el lado derecho.

El *mediastino anterior* es casi virtual. Está limitado por la cara posterior del esternón y la anterior del saco pericárdico; los bordes anteriores de ambos pulmones, literalmente “entran y salen” de él por los movimientos respiratorios. Es la residencia del timo, aunque en ocasiones éste sólo ocupa el espacio anterior del mediastino superior.

El *timo* es una glándula sin conductos, localizada en la porción anterior y superior del mediastino. Se origina del divertículo ventral del tercer arco faríngeo, de donde a partir de la quinta semana del desarrollo embrionario, empieza a emigrar en dirección caudal y hacia adentro, buscando al mediastino y llevándose consigo a la paratiroides inferior, para unirse casi siempre con su contraparte. Cuando esto no sucede, se llega a identificar un lóbulo intermedio. La glándula está colocada, parte en el cuello inferior parte en el tórax superior, extendiéndose desde el cuarto cartílago costal hacia arriba, pudiendo llegar hasta el borde inferior de la glándula tiroides. Existe una fascia que le separa del cayado aórtico y de los grandes vasos. Cuando es bilobular, forma una masa única, aunque los lóbulos suelen ser de tamaño distinto. Es de color rosado grisáceo, blando y con superficie lobulada. Su máxima actividad y por ende el tamaño, se da durante la niñez y la pubertad, después de la cual al disminuir su funcionamiento, se encoje y el parénquima es reemplazado por tejido graso. La irrigación arterial depende de las ramas pequeñas que se desprenden de la mamaria interna; el drenaje venoso se efectúa a través de vénulas hacia la mamaria interna, pero con bastante frecuencia hay una vena que pasa directamente hacia el tronco venoso braquiocefálico, por lo que existe la posibilidad de hemorragia abundante durante el abordaje quirúrgico, sobre todo, si no se es particularmente cuidadoso durante la manipulación posterior.

El *mediastino medio*, aunque ocupado principalmente por el multicitado saco pericárdico, también da acomodo a los hilios pulmonares, que los cuales son muy distintos entre si.

El del lado izquierdo está ocupado, por arriba por la vena pulmonar que está dentro de la concavidad del arco aórtico. Por debajo y por detrás se encuentra el bronquio izquierdo y todas estas estructuras están cubiertas por una manga pleural que no es muy apretada, por lo que de ella cuelga el mal llamado *ligamento pulmonar* el cual al ser amplio permite el incremento del diámetro del bronquio y las venas pulmonares de acuerdo a sus necesidades. De lado derecho, aunque semejante en disposición, el bronquio del lóbulo superior, se desprende antes de llegar al pulmón, por lo que ésta estructura y su arteria pulmonar, se identifica por encima del bronquio principal. La concavidad de la vena álgos arropa al bronquio. También cuenta con su propio ligamento pulmonar.

En los hilios de ambos pulmones, entran las arterias bronquiales y salen las venas, encontrándose ganglios linfáticos alrededor de los bronquios principales.

La *pleura*, al igual que el peritoneo, es una estructura fibrosa, cubierta por una capa de células planas que le hace “resbalosa”, por lo que la superficie pulmonar se puede deslizar sin interferencia sobre la pared torácica; además forma una barrera de protección y es una membrana activa desde el punto de vista inmunológico y metabólico comprometida en el sostenimiento de la homeostasis. Está recubierta de una capa de células mesoteliales que se apoyan en una membrana basal delgada,

sostenida por tejido conectivo, además de contar con vasos sanguíneos y linfáticos. La célula mesotelial pleural, es funcionalmente dinámica, con una superficie apical cubierta con microvellosidades y una superficie basal bien definida. La pleura que recubre la cara interna de la pared torácica se llama *parietal* y llega a doler porque está inervada por los nervios intercostales y los frénicos; la que recubre al pulmón, denominada *visceral* sólo tiene inervación autónoma, por lo que **no** duele. La cavidad pleural, es más amplia que los pulmones, lo que se entiende ya que estos sacos aéreos cambian de volumen durante la inspiración y espiración.

Entre las varias funciones de la pleura, además de la lubricación, se incluye, el movimiento de líquidos, partículas y células a lo largo de la cavidad pleural. También libera mediadores pro y antiinflamatorios, presenta antígenos, secreta factores que promueven tanto el depósito de fibrina como su remoción y para facilitar su reparación, genera factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular.

La *irrigación* de la pleura parietal se origina de las arterias intercostales, la mediastinal se suple de la arriería pericardio-frénica y la diafragmática de la frénica superior y las músculo-frénicas. La de la visceral seguramente proviene del sistema bronquial.

El *espacio pleural*, está limitado por las dos capas mesoteliales y **no** tiene gas, su presencia espontánea, conocida como neumotórax siempre es patológica. Lo que sí sucede normalmente, es que le ingresa un líquido con el que se hace resbaladiza su superficie, que contiene proteínas en una concentración de 1.5 g/dl y algunas células, entre las que se incluyen algunos macrófagos, células mesoteliales y linfocitos, proveniente de la circulación sistémica.

La superficie total de la pleura en un adulto es de aproximadamente 2000 cm². En condiciones normales, se producen de este *trasudado*, entre uno y dos litros cada 24 horas y se está removiendo constantemente por los linfáticos viscerales, quedando sólo, de manera permanente de 5 a 10 ml. La presión negativa dentro del propio espacio pleural también contribuye a la filtración. Debe quedar claro el concepto de que se trata de un proceso dinámico de producción y reabsorción, de tal manera que si alguno de los factores de la ecuación se altera, la resultante es el acúmulo excesivo lo que genera *derrame pleural*. Es muy importante recordar que la circulación linfática se complementa con unos *poros* localizados en las porciones caudales de la pleura parietal periférica y la pleura mediastinal inferior, que son capaces de permitir el paso de células y pequeñas partículas hacia los canales linfáticos.

La *tráquea* ocupa la parte anterior y media del cuello, entrando al mediastino superior detrás del esternón. Inicia a la altura del cartílago cricoides que es la única estructura anular en todas las vías respiratorias y termina a la altura del ángulo esternal a donde se divide en los dos bronquios primarios o principales. En el recién nacido es de 4 cm de longitud con un diámetro de unos 4 mm (el de su dedo meñique), en el adulto tiene de 11 a 13 cm y de 12 a 23 mm respectivamente. Las paredes anteriores y externas están sostenidas por entre 16 a 20 cartílagos hialinos que tienen forma de herradura; comúnmente denominados “anillos”, lo que en realidad no son. El resto es una pared elástica y fibrosa, que algunos denominan

como músculo traquealis o porción membranosa, que está en íntima relación con la cara anterior del esófago.

Los *bronquios*, reciben su irrigación por las ramas bronquiales, provenientes de la aorta, desde la carina hasta los bronquios, que son sus ramificaciones más pequeñas, también nutren al tejido conectivo y a la pleura visceral. Las *venas bronquiales* drenan en la vena ácigos de lado derecho y en la hemiacigos superior de lado izquierdo. El bronquio derecho es más corto que el izquierdo, un poco más ancho y casi vertical, lo que explica porque es más frecuente encontrar en su interior cuerpos extraños. Obviamente, el pulmón está hecho de tubos que llevan aire y del tejido pulmonar. Los bronquios se dividen y redividen hasta llegar a mm. Hasta este nivel, toda esa estructura tubular, está revestida por la llamada *mucosa respiratoria* que contiene además de las glándulas mucosas y serosas con lo que se limpia y humedece el aire, un epitelio columnar ciliado; en su pared aún se encuentra algo de cartílago. A partir de este nivel, ya no se encuentran glándulas, epitelio ciliado ni cartílago. La presencia de tumores neuroendócrinos primarios, evidencia el hecho de que células con propiedades para producirlos, forman parte del entorno tisular del pulmón.

Los bronquios, así como la tráquea, normalmente son flexibles y adaptables, de tal manera que cambian sus diámetros durante la respiración normal. En la inspiración, se dilatan y estiran, en la espiración se acortan y disminuyen su diámetro. Debido a las diferencias de presión entre la luz del árbol respiratorio y la del tórax, la integridad de los cartílagos y la membrana es vital para evitar su colapso; de fallar estructuralmente, se produce una patología conocida con el nombre de *traqueo-bronquio-malacia*. Hasta en los tubos de 1mm se encuentran restos cartilaginosos.

Los *alvéolos*, tienen en sus paredes una exquisita red capilar, alimentada por la sangre **no** oxigenada proveniente de la *arteria pulmonar* y excepto oxígeno (del que estos sacos aéreos tienen mucho), aporta para éstas células todo lo que necesitan para cumplir con sus funciones, en ello nada tienen que ver con los vasos bronquiales, aunque es posible que en situaciones de bloqueo de la circulación pulmonar, estos puedan mantener viable al tejido pulmonar, pero sin participar en la hematosi. Es conveniente recordar, que son el **endotelio** capilar y el **epitelio** alveolar, los que forman a esa estructura vital para la respiración, denominada *membrana alveolo-capilar* (MAC). Los sacos alveolares son estructuras que terminan en un fondo de saco ciego originados de la última generación de los conductos alveolares y a su vez cubiertos totalmente por alvéolos. Existen algunas vías colaterales de ventilación que unen entre sí a diferentes unidades alveolares, conocidos con el nombre de poros de Kohn, los que son suficientes para mantener el paso de aire hacia algún alveolo a pesar de la obstrucción de la vía aérea, pero que además . . . permiten la diseminación de la infección en las neumonías. Así mismo, se conectan con los bronquios distales, a través de los llamados canales de Lambert (1915-).

De los hilios pulmonares salen dos venas con el mismo nombre. La *linfa*, drena hacia el hilio desde la pleura, a lo largo de los bronquios y la arteria pulmonar. Existen acúmulos aislados de tejido linfático por debajo de la pleura y de la mucosa bronquial. Los nódulos linfáticos del hilio están un poco dentro y un poco fuera

de la sustancia pulmonar y drenan a través de los troncos mediastinales, hacia el grupo traqueo-bronquial de donde pasan hacia las venas braquicefálicas. Son particularmente importantes para determinar el estadio de las neoplasias pulmonares y su pronóstico.

Los *plexos nerviosos*, en el hilio de cada pulmón envían sus fibras autonómicas a lo largo del árbol bronquial. Las para-simpáticas provienen del vago y son aferentes y eferentes. Las eferentes vágales son motoras del músculo liso bronquial y de las arteriolas pulmonares. El relevo de las fibras simpáticas se da en los ganglios torácicos superiores, sus células conectoras están entre los segmentos T2 y T6 de la médula espinal. Las eferentes simpáticas, son vasodilatadoras de las arteriolas pulmonares y de los bronquios.

El *mediastino posterior* es el espacio que se encuentra por detrás del saco pericárdico y el diafragma. Se comunica con la zona retrofaríngea del mediastino superior, por detrás de la fascia pretraqueal y por delante de la prevertebral. Obviamente su relación es íntima con las áreas peritraqueal, periesofágica y las venas carotídeas. Por detrás está limitado por los cuerpos de las vértebras torácicas desde T 4 hasta T 12; por delante y arriba por el pericardio (aurícula izquierda) y por debajo y adelante, por las fibras musculares que descienden de la bóveda diafragmática. Su contenido es “mixto”, es decir tiene estructuras que transitan por ahí provenientes de otros sitios y algunas que le son propias. Entre las primeras, se encuentra la aorta torácica, el esófago, el conducto torácico, el sistema de las venas ácigos y los troncos simpáticos. Entre los segundos se hallan ganglios linfáticos. Existe mucho tejido areolar y por ello, por ejemplo durante la autopsia, se pueden extraer en bloque todas las estructuras desde la base del cráneo, hasta la pelvis.

En resumen, la anatomía torácica está diseñada para respirar. Cuando algo afecta ésta función, se ocasiona *disnea* (Gr. *dys* = mala(o) + *pnoia* = aliento) que literalmente significa *aliento desordenado*. Todos la hemos sentido al hacer ejercicio, sin embargo en términos generales le debemos considerar como parte de un sistema de alarma, que nos avisa que estamos a punto de llegar a un estado de ventilación alterada. No es posible dar una definición exacta ya que cada paciente tiene su propia idea de lo que es una mala ventilación sin embargo tomando en cuenta este hecho, la Sociedad Americana de Tórax, considera en términos generales que: “Disnea es el término que se emplea para describir subjetivamente la molestia que genera el respirar, sensación que comprende las variaciones cuantitativas de la intensidad de la misma. Esto deriva de la interacción de múltiples factores entre los que se incluyen los ambientales, fisiológicos, psicológicos y sociales, que pueden inducir respuestas secundarias fisiológicas y de conducta”.

Basta releer la definición, para que el clínico comprenda el gran esfuerzo que tiene que hacer, para interpretar adecuadamente lo que un enfermo quiere decir al señalar que la falta la respiración, que se fatiga, que siente que se ahoga, etc.

Patología de la pared torácica.

La pared cubre y protege moderadamente a las estructuras torácicas. Ya se mencionaron las capas que le conforman y sus defectos sean congénitos o adquiridos, pueden afectar a uno o a más de estos revestimientos. Los adquiridos

suelen ser de naturaleza infecciosa, neoplásica o traumática. En ambos, los estudios de imagen son fundamentales para evaluar de manera integral, tanto a la envoltura, como al contenido torácico; entre estos estudios se cuenta con el US, que es muy útil para diagnosticar acúmulos pequeños de líquido en la pleura, además de la probada utilidad de la radiología convencional, la TAC y RMN

Defectos congénitos de la pared.

El *síndrome de Poland (1822-1872)*, se caracteriza por la hipoplasia del pectoral mayor y la de los cartílagos, costillas y tejidos blandos de la zona comprometida. Se cree que ocurre por una alteración en la embriogénesis de la arteria subclavia ipsilateral. Casi siempre es unilateral localizándose más (60%-75%) en el lado derecho. Clínicamente hay asimetría de la pared, los rayos X muestran hipoplasia de la misma. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías que “atrapan aire”, como el enfisema lobular congénito, obstrucción por cuerpo extraño o síndrome de Swyer (1921-)-James ocasionado por la disminución idiopática de la perfusión vascular de un pulmón.

Las *anormalidades óseas* más importantes suelen ser el pectus excavatum, el pectus carinatum y el esternón flotante.

El *pectus excavatum (PE)* es una anomalía congénita relativamente común de la pared torácica. No se sabe que lo produce, aunque algunos lo explican, como la consecuencia de un crecimiento excesivo de las regiones costo-condrales, por lo que el tórax parece cóncavo y el corazón se desplaza, palpándose a la altura de la línea medio axilar izquierda, un poco por debajo del hueco axilar. Se presenta más (6:1) en hombres que en mujeres. Aunque no existe una relación genética, los pacientes refieren con alguna frecuencia conocer a familiares que le han padecido. Se acepta como una deformidad que ocasiona alteraciones psicológicas en quienes le padecen, pero aún se discute si produce trastornos hemodinámicos. Muchos pacientes dicen tener menos resistencia al ejercicio y se diagnostican entre ellos más casos de asma asociada al esfuerzo físico. La realidad es que no existe evidencia objetiva, aunque si subjetiva de algún problema respiratorio. De hecho, la corrección quirúrgica, no parece modificar sustancialmente las pruebas de función pulmonar, aunque indudablemente tienen un impacto benéfico sobre el estado de ánimo por la mejoría estética. Actualmente se emplean algunas técnicas de invasión mínima para su reparación. Si se decide hacerlo, no es recomendable llevarlo a cabo antes de los cuatro años de edad ya que se ha observado, en casos en que esa se ha efectuado tempranamente, una anomalía no muy bien entendida denominada “*distrofia torácica adquirida asfijante*”.

El *pectus carinatum (PC)* es lo opuesto del anterior. Se trata de una deformidad en la cual se proyecta el esternón hacia adelante. También se le conoce como pecho de pichón, de pollo o piramidal. Es seis veces menos frecuente que el PE, aunque sigue predominando (4:1) entre los varones. En general se diagnostica después de los 10 años de edad. Algunas comunicaciones señalan que hasta el 10% de los pacientes, cursan con alguna anomalía cardíaca y el 12% tienen escoliosis. Se cree que se origina por el mismo mecanismo que el PE sólo que éste actúa en sentido contrario. No es posible asociarle con algún problema físico, si bien también

ocasiona preocupaciones psicológicas. Se maneja quirúrgicamente por razones estéticas aunque los procedimientos disponibles son un poco más laboriosos.

Las *anomalías de fusión del esternón* son raras. Entre ellas, se encuentra el *esternón hendido* (EH) y su variante bífida. Se presenta como un espacio en la línea media, rodeado por las dos mitades del esternón, pudiéndose ver el contorno de las estructuras mediastinales por debajo de la piel. No se sabe su frecuencia, aunque alguna serie señala sólo un 0.15% de todos los defectos de la pared del tórax. El 75 % se da en mujeres. Se llega a asociar con hemangiomas cráneo-faciales y quizás otras malformaciones vasculares como aneurismas de la aorta ascendente. Se piensa que es motivada o por un defecto de migración en dirección cráneo caudal o, por la falta de fusión en la línea media de las bandas mesenquimatosas originadas en el placa mesodérmica externa. La mayoría de los pacientes están asintomáticos, sin embargo podrían existir algunas alteraciones cardiopulmonares atribuibles al defecto, quizás ocasionadas por problemas en las dinámicas respiratorias y secundarias al movimiento paradójico de la porción anterior del tórax. Se han reportado casos de cianosis, disnea y neumonías recurrentes. Se deben reparar para proteger al corazón y los grandes vasos, mejorar la dinámica respiratoria y desde luego que se vea más estética la zona afectada. Muchos autores recomiendan la reparación temprana cuando la pared aún está elástica; después de cuatro semanas es casi imposible aproximar los bordes, requiriéndose de condrotomías, injertos autólogos o implantes. En el extremo de los defectos de fusión, se encuentra la *ectopia cordis* o corazón extratorácico y la pentalogía de Cantrell, en la cual están afectados además del esternón, el corazón, el diafragma y la pared abdominal.

Las alteraciones de las costillas son, *agenesia, hipoplasia y configuración bífida*. Se suelen presentar clínicamente como una masa palpable que incluye la convexidad prominente de la porción anterior de la costilla o del cartilago o la proyección de la unión costocondral. En ocasiones, estas alteraciones se consideran, equivocadamente, como nódulos de origen desconocido.

La existencia, de una *costilla cervical*, que por cierto fue descrita por Vesalio (1514-1564) y posiblemente también por Galeno, es una anomalía congénita que llega a ser considerada entre las causas del llamado *síndrome de salida del tórax* (SST). Todas ellas comprimen a los nervios y/o a los vasos sanguíneos a su paso por el llamado canal cervico-axilar. Los vasos afectados suelen ser las arterias o las venas subclavia o axilar; las estructuras nerviosas son varias porciones del plexo braquial. La anomalía de hecho, es ocasionada por una banda apretada de tejido fibroso que se extiende, de la primera costilla torácica hacia una apófisis transversa larga de C7, o por una muy rudimentaria costilla cervical que en ocasiones son bilaterales y rara vez se llegan a palpar. La banda *estira* las fibras nerviosas que se originan de T1 y en menor proporción, a los ramos anteriores primarios de C8. Por ser una lesión posganglionar, clínica y electro-fisiológicamente, se comprometen las fibras sensoriales que se originan de esos ramos. Dado que, también la arteria subclavia pasa sobre la banda, puede existir compresión de ella con dilatación postestenosis, además de la posibilidad de generarse trombos en su interior, con un alto riesgo del desprendimiento de émbolos, de hecho, en algunas series se considera que hasta el 73% de los enfermos con costilla cervical tienen compromiso

de la subclavia y el 50% se presentan con trombosis o embolismo de la extremidad superior; en ocasiones, concurren tanto las lesiones nerviosas como las vasculares. La manifestación neurológica y se caracteriza por dolor, atrofia de los músculos de la mano y algunas alteraciones sensoriales; con el tiempo también se adelgazan los músculos del antebrazo. Afecta más a mujeres con edades entre los 15 años y los 60 años. En ocasiones se confunde con el síndrome del túnel del carpo.

La *escápula* no se escapa de presentar malformaciones. La más común se denomina deformación de Sprengel (1852-1915) y resulta de una alteración en su descenso, la cual puede ser solitaria, o asociada al síndrome de Klippel (1858-1942)—Feil (1884-). En algunas ocasiones la escápula está conectada a la columna vertebral a través de una formación osteo-cartilaginosa, que es reminiscencia del hueso omo-hioideo de los pájaros.

El diafragma.

Las *hernias congénitas del diafragma* se definen como el desplazamiento de las de las vísceras abdominales hacia el tórax a través de un defecto u orificio anormal que está presente al nacimiento. Como es fácil de imaginar, la comunicación permite la entrada y salida de las vísceras. Con mucha frecuencia se asocia a hipoplasia e hipertensión pulmonar y a pesar de los avances en su manejo, la mortalidad sigue siendo alta y en los sobrevivientes la morbilidad es bastante frecuente a largo plazo. Si son únicas y no uno de varios componentes de algún síndrome genético o no existe alguna otra anomalía, es posible que evolucionen bien. En otros casos, el asunto no es tan halagüeño, como sucede cuando el hígado se desplaza para quedarse comprimiendo al parénquima pulmonar, bloqueando su desarrollo y desplazando al corazón y los grandes vasos; la mayoría de los casos mueren por hipoplasia pulmonar y problemas hemodinámicos.

Se encuentra un caso en cada 2500 nacidos vivos y como es fácil de comprender, su espectro se extiende desde, ser asintomáticas y pasar inadvertidas a través de los años, para ser un hallazgo fortuito en la edad adulta, hasta de tal gravedad que no existe posibilidad alguna para que el neonato sobreviva. Dependiendo de su severidad, las familias y sus médicos, enfrentan problemas prenatales serios, como el tener que decidir entre el término del embarazo, incluirlo en un protocolo de intervenciones fetales o esperar al nacimiento, para el manejo pos-natal, con o sin oxigenación extracorpórea con membrana. ¿Qué será lo que determina las diferencias? No se sabe, lo único que se entiende es que lo complicado de los casos es variable y actualmente a pesar de ser factible efectuar el diagnóstico prenatal, aún existen limitaciones para poder establecer el pronóstico adecuado, sobre todo en cuanto a posibilidades de sobrevivida, así como su coincidencia con otras malformaciones y el grado de repercusión sobre la función pulmonar, lo que no es muy evaluable en el feto. Lo que sí es evidente es el hecho de que en cuanto se detecta ésta anomalía, de inmediato se deben tomar todas las medidas necesarias para asegurar que el parto se realice en un sitio en donde el recién nacido sea atendido adecuadamente. Aún así, en los mejores centros, la mortalidad sigue siendo del 30%.

La mayoría de los casos se consideran aislados y no sindrómicos, pero se han reportado algunos asociados con casi todas las anomalías cromosómicas,

sobre todo duplicaciones o borramientos, entre los que se incluyen los síndromes de Turner (monosomía X), de Down (trisomía 21), Edward (trisomía 18), Patau (trisomía 13), etc. Hasta el momento, no se conoce algún agente teratógeno (Gr. *teras*, *teratos* = monstruo + *genēs* = nacido) que le ocasione.

Los niños con esta anomalía enfrentan dos problemas fundamentales, la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar secundaria a la inmadurez del pulmón comprimido, sin que al parecer tenga algo que ver la producción de surfactante. Por ello, el primer reto es entender la historia natural de la enfermedad y esto no parece estar explicado del todo.

La anomalía subyacente del problema respiratorio ¿estará originada por el desarrollo inadecuado del diafragma? ¿Qué compromete el desarrollo de ambos pulmones, dado que hay evidencia que hasta el contra lateral tiene daño, aún sin estar en contacto con la(s) víscera(s) herniada(s)?

Una de las teorías es la que señala que la causa que determina que las estructuras del embrión que forman al diafragma fallen en su fusión y crecimiento con sus contrapartes, es la misma que ocasiona interferencia en el desarrollo pulmonar.

Otra, relaciona la malformación diafragmática a falla en su inervación con el nervio frénico, ya que se ha establecido que el nervio que inerva al hemidiafragma afectado, tiene menos axones y es mucho más pequeño que el normal, además el segmento correspondiente en la médula, contiene menos neuronas frénicas motoras.

Otra más, habla de la mala calidad de los mioblastos y en consecuencia de las fibras musculares que integran el grueso de la estructura por lo que ésta se rompe tempranamente durante el desarrollo.

La más aceptada es la del efecto de masa que impide el desarrollo pulmonar, explicando así el daño en ambos pulmones y la hipertensión pulmonar (HP).

La realidad es que hasta la fecha, a pesar de múltiples modelos animales, el asunto no se ha podido explicar del todo. Para complicarlo muchos de los casos en bebés varoncitos, se acompañan de mal descenso testicular y otros en ambos sexos, con mal-rotación intestinal, persistencia del conducto arterioso, etc. lo que habla de un problema complejo.

La *hernia de Bochdaleck* es la que se da a través del *hiatus peritonealis*. Es la más común (90%) predominando de lado izquierdo, aunque podría ser que muchas derechas pasan desapercibidas al no desplazarse el hígado, sin embargo con los nuevos recursos de imagen seguramente se diagnosticarán más.

Se ha intentado la intervención "*in utero*" con el argumento de que con ello se podría disminuir el daño pulmonar. Ninguna técnica tiene mejor sobrevida que el manejo adecuado después del nacimiento, por lo que se está abandonando. La reparación quirúrgica, inmediata al parto, se efectuaba como un procedimiento de emergencia, actualmente se prefiere esperar hasta 24 hs para hacerlo, preparando adecuadamente al bebé y estableciendo las características particulares de cada caso. La reparación se puede efectuar a través del tórax o el abdomen y hay una gran inclinación al empleo de técnicas de invasión mínima.

La *hernia de Morgagni* (1682-1771), sólo constituye entre el 3% y el 6% de los defectos diafragmáticos y se localiza postero-externa al borde del diafragma

retroesternal, justo en el sitio por donde pasa la arteria mamaria interna. Es posible que resulte de la falta de fusión del septum transversum con los arcos costales. El hecho de que habitualmente se diagnostica mucho después del nacimiento e incluso de manera fortuita en la edad adulta, hace pensar que se trate de un sitio “débil” que se abre después del parto. También le ha descrito como retroesternal, subesternal y subcostoesternal. Siempre tiene saco peritoneal y se considera como una hernia directa. Se reparan quirúrgicamente, actualmente muchas se pueden manejar con técnicas de invasión mínima y en contraste con las anteriores, no se asocian a casos severos de hipoplasia pulmonar.

La *eventración del diafragma* es el desplazamiento hacia arriba de vísceras abdominales, debida a que uno o ambos hemidiafragmas son delgados o están paralizados. La más frecuente, que es la localizada de lado izquierdo se puede confundir con hernia de Bochdaleck e incluso ser causa de cianosis en recién nacidos. Muchas pueden pasar desapercibidas y llegan a ser un hallazgo tardío. Hasta el momento no existe una explicación satisfactoria que explique su etiología.

Anormalidades de los tejidos de la pared torácica.

Suelen ser las mismas que en otras zonas corporales.

Las *linfáticas*, habitualmente, se presentan como masas difusas o localizadas a la grasa subcutánea pero llegan a comprometer a la espina o el mediastino.

Las *venosas*, aunque presentes con cierta frecuencia al nacimiento, tardan en aparecer algunas veces, presentándose como una vena solitaria muy dilatada o una masa de ellas, caracterizadas por múltiples canales vasculares muy delgados. Son más raras en la pared del tórax que las linfáticas, pero al igual que estas, llegan a comprometer además de los tejidos blandos, a estructuras profundas.

Entre las *masas benignas* se encuentran los hemangiomas y otros como los lipomas, fibromas, fibromatosis y hamartomatosis de la infancia. Los de origen neurogénico como los schwannomas y neurofibromas, provenientes de los nervios intercostales o de los ganglios simpáticos, suelen erosionar a las estructuras óseas vecinas a ellos e incluso ocasionar destrucción de las mismas. Los niños con neurofibromatosis tipo I llegan a tener compromiso de una amplia zona de la pared. Algunos otros casos ocasionan el signo del “listón” en las costillas o escoliosis y festoneo de los cuerpos vertebrales.

Entre las *lesiones benignas* de las estructuras óseas se incluyen los osteocondromas y endocondromas.

Los *osteocondromas* afectan a las costillas, esternón, clavículas, vértebras y el omóplato. Pueden ser solitarios o múltiples y presentarse, ya sea como una masa no dolorosa, o producir síntomas por compresión de estructuras adyacentes como los nervios o los vasos. Al igual que en otros sitios, sobre todo si son múltiples, pueden volverse malignos, presentándose histológicamente como condrosarcomas.

Los *endocondromas* son más raros, se presentan entre la tercera y la cuarta década de la vida. Las costillas suelen ser las más afectadas. En ocasiones llegan a ser múltiples y un componente del síndrome de Ollier (1830-1900), en otras, al asociarse con múltiples hemangiomas, integra el síndrome de Maffucci (1847-1903).

La *displasia fibrosa* ocasionada por la alteración del mesenquima que forma al hueso, se traduce en una falla en el desarrollo de los osteoblastos. Constituye entre el 20% y el 30% de las masas de la pared torácica, comprometiendo, con mucho más frecuencia a las costillas. Generalmente se trata de lesiones focales que se expanden, multilobuladas y traslúcidas a los Rx. Otras veces son fusiformes con apariencia esclerótica o de vidrio esmerilado. No es raro encontrar lesiones displásicas en el tejido blando adyacente.

El *hamartoma mesenquimatoso*, de rara localización en la pared del tórax está compuesto de zonas quísticas y sólidas. El componente sólido es de derivados del mesénquima normal, como hueso, cartílago, grasa y fibroblastos. Los quistes son cavidades hemorrágicas formadas por hemorragia o aneurismas óseos. Aunque, como ya se dijo, es rara, se caracteriza por presentarse a edad temprana. Al igual que en otros sitios, tiende a expandirse y ocasionar lesiones líticas, con lo que destruye a una o más costillas, presentándose como una masa extrapleuraleal de tejidos blandos, las que algunas veces muestran calcificación. Obviamente esto ocasiona gran alarma, no siendo raro que se confunda con una lesión maligna. También se encuentra matriz osteoide o condroide.

A pesar de su apariencia agresiva, es una lesión benigna, que en tanto no exista compromiso respiratorio secundario a un efecto de masa, puede ser tratada conservadoramente.

La *histiocitosis de células de Langerhans* suele originarse en las costillas, clavícula, escápula y los cuerpos vertebrales a los que adelgaza, ocasionando lo que se llama “vértebra plana”. En los otros huesos mencionados, se presenta de diversas formas, ya sea como una lesión lítica de bordes bien definidos, como una zona de esclerosis o como una lesión poco definida que se expande. Se debe efectuar el diagnóstico diferencial con infecciones y neoplasias.

La *lesión fibro-ósea postraumática* se presenta más en varones entre los 30 y los 35 años que han sufrido traumatismo torácico. Se caracteriza por ser radiológicamente una masa expansiva, lúcida con un borde esclerótico, que afecta más a las últimas cinco costillas. Como característica capta material radioactivo en la gamagrafía. Microscópicamente se encuentra un patrón fibro-óseo, aunque puede ser xantomatoso o mixto. Se identifica una red interconectada de trabéculas óseas con un recubrimiento osteoblástico dentro de un estroma fibroso. También se identifica alguna maduración zonal de tejido esponjoso o laminar con hojas centrales de histiocitos cargados de lípidos. Se le ha considerado como un proceso displásico de reparación postraumática. Puede ser asintomática y ser descubierta mediante una placa de control. Habitualmente se le confunde con displasia fibro-ósea, osteoma o histiocitoma fibroso benigno. Se maneja con resección.

Las *infecciones* de la pared torácica se suelen originar por diseminación hematógena o bien de manera directa, ya sea por una herida abierta o un proceso pleuropulmonar o incluso hepático en las costillas inferiores derechas. Habitualmente comprometen a los tejidos blandos y las estructuras óseas y cartilaginosas. Entre los agentes causales más frecuentes se encuentran bacterias y hongos. Entre ellos se incluye al *Staphylococcus aureus*, *M. tuberculosis*, *Actinomyces*, *Nocardia*; *Aspergillus* y *Candida*. Las de origen fúngico, habitualmente se dan en pacientes

inmunodeprimidos. El *empiema* (Gr. **Empiema** = derrame pleural, absceso) *necessitatis*, es aquel que busca su drenaje espontáneo a través del espacio pleural y la pared torácica, comprometiendo a su paso a los tejidos blandos y óseos.

Vale la pena mencionar al herpes zoster, ya que no es raro que afecte a algún dermatoma. En ocasiones, no se le considera dentro del diagnóstico diferencial, por lo menos de inicio, en cuadros dolorosos de la caja torácica. En ocasiones el dolor se confunde con el síndrome de Tietze (1864-1927) el cual es originado por costo condritis, el que a su vez con alguna frecuencia, equivocadamente se diagnostica como un ataque coronario.

Lesiones malignas de la pared torácica.

Son raras, obviamente se incluyen tumores que se originan del cartílago, el hueso y los tejidos blandos. Ocasionalmente, son secundarios a neoplasias infiltrantes del mediastino, sin embargo, las más son metástasis provenientes de neoplasias distantes. Los primarios son tumores agresivos que tienden a comprometer varias capas, incluyendo a la piel, la cual ulceran.

Las costillas suelen ser las más afectadas (80%-90%), las demás se distribuyen entre la escápula y el esternón. La manifestación clínica habitualmente es una masa palpable, que al menos de inicio, es indolora. Esta puede pasar desapercibida por un tiempo, hasta que empieza a doler por invasión del periostio; a veces en estadios más avanzados, se refiere tos y disnea.

Los *tumores primarios*, pueden originarse de cualquier componente de la pared torácica y constituyen entre el 7% y el 10% de las neoplasias en esta región anatómica.

El *condrosarcoma* es el más frecuente (20% de los casos), el *osteosarcoma*, es menos común.

La familia de los sarcomas de Ewing, incluye al *tumor neuroectodérmico primitivo de la pared torácica*, el cual también se conoce como tumor de Askin. Tienen muy mal pronóstico.

Los *rabdomiosarcomas* son frecuentes en la pared torácica de los niños, en donde se localizan el 7% de todos los casos. El pronóstico depende de su variedad histológica (alveolar, embrional o pleomórfico); en esta localización es más común el subtipo embrional.

El *linfoma* torácico, generalmente se localiza en el mediastino, sin embargo tanto el Hodgkin como el no-Hodgkin pueden comprometer a la pared, ya sea por contigüidad de una masa mediastinal, extensión parenquimatosa o por tratarse de una tumoración aislada en los tejidos blandos, pudiendo ser primarios o recidivantes. Son muy pocos los casos de lesión parietal única, la mayoría se presentan en personas entre los 60 y los 70 años de edad, llegando a tener hasta 10 cm de diámetro, predominando los de células B.

Otras lesiones malignas, menos frecuentes, son los fibrosarcomas congénitos, condrosarcomas mesenquimatosos, neuroblastomas, osteosarcomas, liposarcomas y los provenientes de las vainas de los nervios periféricos.

Como ya se dijo, los *tumores secundarios* de la caja torácica, se originan por extensión directa o más frecuentemente, por vía hematógena.

Los que se más se extienden por contigüidad, lógicamente, son los de la mama y el pulmón.

El *cáncer mamario*, localmente avanzado, es un problema serio y desgraciadamente aún frecuente entre algunos grupos marginados. Se caracteriza por la ulceración cutánea y su fijación a la pared costal, afectando también a la masa muscular subyacente. Esto desde luego muestra un tumor biológicamente muy agresivo y ensombrece el pronóstico. Sin embargo la sobrevida ha mejorado de manera importante, mediante el manejo multimodal, que incluye quimioterapia, cirugía y radiación locoregional, sobre todo cuando se asocian al tratamiento sistémico, inhibidores de aromatasa o tamoxifen, de acuerdo a los marcadores moleculares del tumor primario.

Los de *pulmón*, como el de células pequeñas, que en general tiene buen pronóstico, cuando es manejado tempranamente con cirugía, una vez que invade la pared torácica, se vuelve realmente grave. Esto sucede entre el 3% y el 6% de los casos avanzados y aún después de un manejo agresivo, tienen una mortalidad a 5 años de más del 40%.

Pancoast (1875-1939) describió en 1924, un tumor localizado al vértice torácico, que invade a todas las estructuras de esa zona. Se trata de una neoplasia pulmonar de células **no** pequeñas y también se conocen como *neoplasias del surco superior*. La descripción típica, es la de un síndrome doloroso que se irradia al hombro y a lo largo del brazo en una distribución cubital, lo que refleja el compromiso de las raíces nerviosas octava cervical y primera dorsal, además de invasión de la primera y segunda costillas. En algunos casos también se acompaña de estrechamiento de la fisura palpebral, enoftalmos y pérdida de la sudoración, consecuencia de la lesión del simpático cervical, a lo que se conoce como síndrome de Horner.

Actualmente, dado que los estudios de imagen permiten identificar algunas lesiones silenciosas y determinar sus relaciones con las otras estructuras regionales, se emplea el epónimo para cualquier tumor apical, que invade las costillas superiores o el periostio, las raíces inferiores del plexo braquial, la cadena simpática vecina del ápex y/o los vasos subclavios. Incluso, se dividen en relación a la inserción de los músculos escalenos anterior y medio sobre la primer costilla, precisamente en tumores anteriores, medios y posteriores, dependiendo del sitio de la invasión mural. Se conserva el nombre de Pancoast por la apariencia radiológica y ya no se considera como un requisito indispensable para llamarle así, el que clínicamente los pacientes refieran dolor en el brazo. Se trata sin duda del típico ejemplo de lo que es la diseminación local de un tumor maligno, por lo que no cabe duda de que llamarlos tumores cancerosos, es un acierto descriptivo.

Las *metástasis costales*, son los tumores más frecuentes de la pared torácica. Entre las neoplasias malignas que dan más lesiones a esa zona, se encuentran, además de los sarcomas y los de mama, los de pulmón, riñón y tiroides.

Aunque cada día son menos frecuentes los casos de osteítis fibrosa quística (tumores cafés) ocasionada por el hiperparatiroidismo, las lesiones se pueden confundir con metástasis costales; siempre es conveniente tener en cuenta esta posibilidad.

Enfermedades de la pleura.

La pleura y el pulmón, son literalmente inseparables, en consecuencia comparten muchas de sus alteraciones patológicas. Sin embargo, como ya se señaló, son dos órganos de origen embriológico distinto y con diferentes funciones, por más que suelen ser simbióticas (Gr. *symbiōsis* = medio de subsistencia). En este apartado se incluyen las enfermedades primarias y secundarias de esta membrana serosa.

Infecciones de la pleura.

Las infecciones pleurales son serias.

Se conoce como *empiema* a la infección del espacio pleural, con producción de exudado fibrinopurulento y se ha mencionado desde los tiempos de Hipócrates. La mayoría de las veces es complicación de una enfermedad del pulmón ipsilateral, aunque también se puede ocasionar por trauma, la apertura intratorácica de un absceso vertebral o hepático, y diseminación hemática. La fisiopatogenia es idéntica, aunque los microorganismos pueden ir cambiando.

La pleura es más resistente cuando está adosada como sucede en el diafragma y la pared torácica, que cuando no lo está como le pasa a la que cubre el mediastino, la cual suele ser invadida con más facilidad por las bacterias. La mayoría de los empiemas, son complicaciones de la neumonía o de abscesos pulmonares, aunque entre el 10% y el 30% resultan como un contratiempo de la cirugía torácica y el 10% están asociados a infecciones intraabdominales. El trauma transtorácico también es una causa bien identificada. Si se trata de la complicación de una infección pulmonar, generalmente es polibacteriana, predominando los anaerobios. Cuando está asociada a cirugía, en la mayoría de los casos, sólo interviene una bacteria, siendo la más común el *Staphylococcus aureus* y algunos anaerobios Gram—.

En una infección del trayecto respiratorio inferior, se genera de inicio una fase exudativa lo que incrementa el líquido intersticial pulmonar, que cruza la pleura visceral. Si es de tal cantidad que rebasa la capacidad de reabsorción pleural, el exceso de líquido se acumula y tanto el pH como los niveles de glucosa permanecen normales con menos de 500 U/L de deshidrogenasa láctica (DHL). Si el tratamiento es pronto y oportuno, la evolución natural es a la desaparición, sin que se requiera drenaje. Si la bacteria es más agresiva de lo esperado, las defensas del paciente están comprometidas, o el tratamiento no es efectivo, éste líquido se hace fibrino purulento y las bacterias invaden a la serosa. El líquido se va haciendo cada vez más turbio y viscoso por el acúmulo de fibrina y leucocitos, con lo que el pH es <7.2, la glucosa < 40mg/dl y la DHL >1,000U/L. Existe una marcada tendencia a formar membranas y a tabicarse y casi nunca puede evacuarse totalmente por punción, la mayor parte de los casos requieren toracotomía, aunque recientemente se empiezan a tratar con técnica de invasión mínima.

La llegada de la bacteria, genera una reacción inflamatoria con producción de edema y trasudado de proteínas y neutrófilos, a lo que se conoce como *exudado pleural*. Las células mesoteliales intervienen en la fase inflamatoria y exudativa, por medio de la liberación de citoquinas, quimoquinas, oxidantes y proteasas, además por ser capaces de fagocitar, actúan directamente contra las bacterias. De tratarse de inmediato, como lo hacen los otros tejidos, se repara *ad integrum*, sin dejar

secuela. En casos graves o persistentes, se ocasiona daño necro-inflamatorio y la integridad tisular se reestablece mediante tejido fibroso, producto de los fibroblastos submesoteliales. Durante ésta respuesta fibrótica, el espacio interpleural se puede obliterar local o masivamente por la formación de adherencias fibrosas muy densas, llegando incluso a afectar la expansión pulmonar.

Al empiema, también se le conoce como *piotórax* (Gr. *pyon* = pus) y además de las causas mencionadas, en casos graves, siempre debe sospecharse su asociación a neumonía por aspiración, fístula bronco pleural, ruptura esofágica, sepsis o abscesos abdominales.

De no drenarse el pus oportunamente, éste busca su salida, de tal forma que atraviesa la pleura parietal e invade los tejidos periféricos, ocasionando la formación de un absceso por debajo de la piel de la pared torácica o incluso a través de ella drenando hacia el exterior, localizándose con más frecuencia, pero no únicamente, entre el segundo y el sexto espacio intercostal. A ésta complicación, como ya se mencionó, se le conoce como *empiema necessitatis*, patología descrita antes de la época de los antibióticos. Tampoco es excepcional que se lleguen a abrir hacia el retroperitoneo, mediastino, cavidad peritoneal o pericardio. En ocasiones el pus llega al flanco, la ingle o los glúteos. Actualmente la mayoría son de origen tuberculoso o fúngico, pero los muy agudos se deben a bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus milleri*, *Pseudomonas cepacia* y *Mycobacterium avium-intracellulare*. La presión dentro del saco de pus, la inflamación crónica y la necrosis suelen ocasionar erosión en un punto y permitir el paso del contenido infectado siguiendo las zonas de menor resistencia, es decir es un empiema que “por necesidad” y buscando su alivio (drenaje), se extiende a distancia.

La *pleuritis tuberculosa* es cada día es más rara, sin embargo aún se encuentran casos. Como es de esperar, se origina una reacción granulomatosa dentro de la pleura. Lo más probable es que se genere por la ruptura de un foco pulmonar, pasando el pus a través de la pleura visceral. La llegada de la micobacteria ocasiona de inicio pleuritis fibrinosa, seguida de tejido de granulación y la presencia principalmente de granulomas no necrosantes. Si evoluciona, los granulomas confluyen, se suelen volver necrosantes y llegan a calcificarse. Otra presentación más aguda, es el empiema tuberculoso de aparición súbita, ocasionado por la ruptura de una cavidad pulmonar.

Existen algunas lesiones granulomatosas por infecciones poco frecuentes, por ello en todas, habrá que buscar, además de micobacterias, hongos, *Actinomyces* y *Nocardia*. Afortunadamente sólo constituyen el 10% de los casos, sin embargo, a diferencia de las bacterias que suelen atravesar la pleura íntegra, por ejemplo, a partir de un foco neumónico, estas requieren de una brecha que físicamente “abra” la serosa, como lo hace el trauma perforante o la ruptura de un micetoma pulmonar. Esto refleja el hecho de que pleura es en realidad una barrera muy resistente. Desgraciadamente, además de la administración de medicamentos que producen inmunosupresión, los casos de infecciones de infección por VIH, han cambiado la epidemiología de las infecciones pleurales, encontrándose cada vez con más frecuencia, las originadas por hongos. Por ejemplo, en el ambiente hospitalario, se llega a asilar *Pneumocystis jiroveci* y algunas especies de *Coccidioides*. En algunos

casos de zoonosis, como la tularemia (*Francisella tularensis*), existe compromiso pleural, asociado a un foco neumónico.

Es muy probable que los *virus* también causen infecciones pleurales; sin embargo la confirmación es difícil, por ello no existen datos certeros sobre su frecuencia, aunque, se acepta por ejemplo, que algunos pacientes con hepatitis lleguen a presentar derrame pleural.

Los *protozoarios* (Gr. *prōtos* = primitivo + *zoon* = animal), son causa de derrames pleurales, y en casos atípicos, deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial. Pueden comprometer a la pleura sin afectar al pulmón.

La *Entamoeba histolytica*, después de los abscesos amibianos, ocasiona con frecuencia, amibiasis pleuro-pulmonar, aunque también se han aislado otras amibas como la *Acanthamoeba*. El pulmón puede ser afectado de manera *primaria*, a consecuencia de la inhalación de quistes o trofozoitos amibianos y de manera *secundaria*, a través de diseminación hematógena proveniente de alguna lesión intestinal. La “tradicional” en nuestro medio, ha sido la *terciaria*, a través del diafragma, por contigüidad con un absceso hepático.

Aunque la *amibiasis hepática* ha disminuido, no es ajena a nuestra práctica cotidiana; en esos casos suele demostrarse derrame pleural estéril, aún sin compromiso directo de la cavidad pleural, que es tan común que se le considera como un hallazgo típico del problema. De evolucionar, la *pleuritis*, precede a la perforación diafragmática, ocasionando adhesión de la pleura parietal con la visceral, con lo que al desaparecer el espacio pleural, se protege de una invasión posterior. Esto explica, por que el *empiema amibiano* no es tan común en los casos de absceso hepático y si lo es en los casos de los abscesos pulmonares por la misma amiba, en los cuales lo que sucede es que se forma una zona de consolidación o un absceso pulmonar, con la posibilidad de que éste se abra intempestivamente a la cavidad pleural sin mediar pleuritis, en cuyo caso ocasiona simultáneamente, *empiema amibiano, consolidación y absceso pulmonar*. Lo que sí sucede con relativa frecuencia, es que el absceso hepático amibiano se abre paso a través el parénquima pulmonar para drenarse al árbol bronquial, formando una fistula hepato-bronquial, lo que ocasiona la “vómica” como se llama a la expectoración súbita del pus típico, seguida de la desaparición, por lo menos temporalmente, de los síntomas. Ocasionalmente, persiste una fistula bronco-biliar.

Con menor frecuencia, se llega a encontrar un absceso hepático amibiano, cursando sincrónicamente con otro pulmonar, localizado en algún sitio distante del diafragma y sin evidencia de contigüidad con alguna lesión diafragmática o pleural. Esto hace evidente, la capacidad de la amiba para cruzar al diafragma, a través de los canales linfáticos.

En los casos de absceso pulmonar amibiano único, siempre existirá el peligro de empiema secundario a su ruptura. Algunos enfermos desarrollan abscesos múltiples. En casos más raros, los abscesos hepáticos amibianos posteriores se pueden abrir hacia la cava inferior, vertiendo hacia su torrente, émbolos piógenos, que ocasionan enfermedad tromboembólica pulmonar, hipertrofia secundaria del ventrículo derecho, seguida de dilatación, insuficiencia cardíaca congestiva y cor-pulmonale.

La *cisticercosis* es causada por las larvas de *T. solium* (nunca por *T. saginata*). Ocasionalmente se han descrito casos de su localización pleural, aunque esto es muy raro. Más que de origen primario, habitualmente se originan, al igual que la amibiasis, de la extensión de su localización hepática o pulmonar. El método de elección para hacer el diagnóstico serológico de cisticercosis, es una prueba Western blot, que se basa en el empleo de glucoproteínas derivadas de *T. solium*. El tratamiento de elección es con albendazole.

La *hidatidosis* o enfermedad hidatídica, se presenta en muchas partes del mundo. Es una enfermedad helmíntica ocasionada en su mayoría por *Echinococcus granulosus*, el que genera la variedad quística, que es la más común (95%). Se puede localizar en cualquier órgano, aunque “prefiere” al hígado (50% al 70% de los casos) y al pulmón (20% al 30%). La pleura llega a estar comprometida de primera intención, pero casi siempre se asocia al problema pulmonar o hepático, aunque la de lado izquierdo, que es muy rara, lo hace a compromiso esplénico. El crecimiento de los quistes es lento por lo que llegan a ser de tamaño considerable. Se pueden romper y además de derrame y empiema, se suelen encontrar los “quistes hijos”.

La *paragonimiasis* pleuro-pulmonar es una enfermedad ocasionada por los tremátodos (gusanos platelmintos) de *Paragonimus westermani* y algunas otras especies de *Paragonimus*. Después de su ingestión, las metacercarias atraviesan la pared intestinal, la cavidad peritoneal, el diafragma y la cavidad pleural, para anidarse en el pulmón en donde maduran. Es endémica en las áreas en donde la gente come los cangrejos de agua dulce crudos, sin embargo, se reportan casos en todo el mundo, tanto por la migración, como la disponibilidad de restaurantes de comida hindú, china, coreana o filipina, o de “sashimi” de jabalí salvaje que es uno de sus huéspedes intermedios (paraténico). Entre sus manifestaciones clínicas, además de la tos crónica con expectoración húmeda de esputo herrumbroso, hemoptisis, pleuresía y fiebre, se encuentra derrame pleural, simple o como hidro-neumotórax, el cual llega a ser bilateral (17%). Si a esto se suman las cavidades pulmonares, las infiltraciones lineares (trayecto que siguen los parásitos) y los nódulos hiliares, demostradas por RX, la confusión diagnóstica, hace que incluso muchos enfermos se traten inicialmente como tuberculosos o se consideren portadores de cáncer pulmonar. El diagnóstico se hace identificando a los huevos en el esputo o entre los tejidos de una biopsia pulmonar. Existe una prueba de ELISA que ha demostrado su utilidad. El líquido pleural, como dato de utilidad, tiene <10 mg/dl de glucosa y pH por debajo de 7.10, además de muchos eosinófilos. Se maneja con praziquantel.

Las *esquistosomiasis* (como componente del síndrome del Katayama), *anisakuíasis* y *estrongiloidiasis*, son otras de las infestaciones por protozoarios que se llegan a presentar con localización pleural. Son frecuentes en zonas endémicas.

Siempre será conveniente preguntar a los enfermos, con patología pleural de diagnóstico difícil, sobre sus hábitos alimenticios, costumbres (bañarse en ríos, dietas, etc.) y sitios visitados en los últimos tres meses, sobre todo si en su sangre periférica se encuentra eosinofilia absoluta con >1,500 células/ μ L.

Inflamaciones no específicas y fibrosis de la pleura.

La *pleuritis* es bastante frecuente y se origina de la inflamación no específica de esta membrana mesotelial. Sus causas son múltiples, entre las que se encuentran enfermedades autoinmunes sistémicas, drogas, trauma, pancreatitis, radiaciones, neumoconiosis, problemas metabólicos como la uremia y tumores metastáticos.

La característica de esta inflamación, es el aculo de fibrina y neutrófilos en la forma aguda y de linfocitos y células plasmáticas en la crónica, en ausencia de bacterias, hongos o parásitos.

La asociada a *enfermedades autoinmunes*, suele caracterizarse por diferentes grados de inflamación y no es raro que produzcan derrame.

La *artritis reumatoide* es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por la proliferación descontrolada del tejido sinovial, acompañada de una gran gama de problemas mórbidos multisistémicos, predominando en las mujeres (2:1). Cuando afecta a la pleura, ocasiona pleuritis fibrinosa, inflamación crónica no específica con derrame, pio-neumotórax, nódulos reumatoides, algunas veces localizados y otros difundidos, en lo que se llama *pleuritis reumatoide necrosante*. En ocasiones se asocia a fistula bronco-pleural, resultante de la ruptura de un nódulo. La mayoría de los casos son secundarios a compromiso pulmonar.

El *lupus eritematoso sistémico*, es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta más a las mujeres (4.1:1), ocasionando pleuritis entre el 25% y el 73% de los casos. A menudo es bilateral, se asocia con derrame pericárdico. La pleura presenta inflamación aguda fibrinosa, aunque en algunas ocasiones es crónica e inespecífica. En las muestras del líquido, se aíslan las típicas células LE. Es frecuente el frote pleural. Obviamente esto se da dentro del contexto del compromiso multisistémico.

El *síndrome de Sjögren*, es una enfermedad autoinmune de lenta evolución, en el cual en un buen número de casos, al paso de algún tiempo, se desarrolla linfoma de células B no-Hodgkin. No es raro que en estos casos, se presente pleuritis linfocítica crónica.

La *granulomatosis de Wegener* (1907-1990) se considera como una variedad de vasculitis sistémica. La mayoría de sus lesiones son granulomatosas y aunque pueden concurrir, la vasculitis y los granulomas casi nunca están en la misma lesión. Se considera que inicia en las vías aéreas para después convertirse en sistémica. Tiene una alta mortalidad. Al igual que en las anteriores, la pleuritis no es infrecuente y en la mayoría de los casos, está asociada al compromiso pulmonar.

Las *enfermedades autoinflamatorias*, constituyen un grupo de padecimientos en los cuales, sin mediar una causa aparente, se despiertan cuadros inflamatorios súbitos, no identificándose anticuerpos o células T autoreactivas. Es muy probable, que las causas genéticas de los nueve síndromes reconocidos hasta la fecha, se deriven de algunos defectos en la inmunidad innata. De ellos, la fiebre familiar del Mediterráneo, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (FNT) y en menor proporción el síndrome de fiebre periódica e hiperinmuno-globulinemia D, cursan, como parte del problema, con “ataques pleurales” caracterizados por pleuritis, con algo de derrame y engrosamiento de la pleura, los que, la mayoría de las veces son transitorios.

Rara vez, algunos *medicamentos* llegan a afectar a la pleura aisladamente y, aunque pueden ser la única manifestación, la mayoría están asociadas a una alteración parenquimatosa del pulmón. La respuesta secundaria de la pleura puede ser el derrame asintomático, la pleuritis aguda o el engrosamiento muy sintomático. Excepto en la pleuritis lúpica, realmente no es posible, hasta el momento, explicar con certeza la patogénesis de la complicación, sin embargo, deben considerarse algunos mecanismos tales como hipersensibilidad o reacción alérgica, efecto tóxico directo, aumento en la producción de radicales libres de oxígeno, supresión de las defensas antioxidantes o inflamación química inducida. La recomendación es que, cualquier droga que se administre, se considere como la posible causante de una respuesta pleural exudativa, sobre todo en aquellos casos de enfermedades ajenas al aparato pleuro-pulmonar. Entre los asociados al problema, se encuentran agentes cardiovasculares (practolol, amiodarona y minoxidil), ergolinos como metilsergido y bromocriptina, sustancias usadas como esclerosantes (alcohol absoluto) o las empleadas en quimioterapia (bleomicina, mitomicina, metotrexate, procarbazona y ciclofosfamida). La eosinofilia (>10% de células nucleadas) en el líquido pleural debe orientar al diagnóstico de pleuritis medicamentosa, pero su presencia por sí sola no lo confirma y su ausencia no le excluye. Otros padecimientos que originan eosinofilia en este líquido son neumotórax, hemotórax, asbestosis benigna, infección por hongos, linfoma de Hodgkin, embolismo pulmonar e infestación parasitaria.

Otras causas de *pleuritis*, aunque menos frecuentes, son la radiación torácica, pancreatitis, síndrome posesión cardíaca, y uremia.

De todo lo anterior, se desprende que la inflamación pleural, no es rara como componente de varias enfermedades. Lo que el clínico encuentra con cierta frecuencia, es el derrame pleural demostrado por RX. Esto de inmediato debe desencadenar un proceso mental y práctico que produzca una historia clínica de primera.

La *exploración del tórax* casi siempre permite identificar opacidad a la percusión del hemidiafragma afectado, con o sin frote pleural y disminución de los ruidos respiratorios.

La *toracentesis* (Gr. *Kentēsis* = perforar o puncionar con una cánula) diagnóstica, cuando el derrame es importante clínicamente (más de 10 mm de espesor) o se demuestra en placas laterales en decúbito, es un excelente recurso que ahorra muchas elucubraciones innecesarias. Si es de poca importancia basta con observarlo. Cuando existen datos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sin otro problema, es suficiente con reforzar la diuresis y observar; ya que ésta es una de las causas más frecuentes del acúmulo de líquido. De no haber mejoría después de tres días o si los derrames son asimétricos, con dolor torácico y fiebre, sin ICC, entonces procede la punción pleural, no sólo diagnóstica, sino como parte del tratamiento, sobre todo si el derrame es grande y el paciente presenta disnea. La *aparición macroscópica del líquido*, es muy orientadora.

Si es *hemático*, en ausencia de trauma, la mayoría de las veces es por cáncer, aunque otras causas en orden decreciente son el embolismo pulmonar, trauma y neumonía. La *turbidez* se debe a restos tisulares, fibrina y células. El *hematocrito* suele ser de utilidad. Si es < a 1%, no tiene importancia, si es de 1% a 20%, piense en

cáncer, embolia pulmonar o trauma, pero si tiene $>50\%$ del hematocrito periférico, esté cierto que es un hemotórax.

Si es *turbio* se puede deber a la presencia de células, deshechos o lípidos. En estos casos hay que centrifugarlo; no es raro aislar niveles altos de grasas en el sobrenadante. Si el nivel de triglicéridos es >110 mg/dl habrá que pensar en quilotórax. Si es mayor de 50 mg/dl pero igual o menor 110mg/dl, habrá que determinar el perfil de las lipoproteínas. De identificarse quilomicrones, es quilotórax, pero si ≤ 50 mg/dl y el colesterol > 250 mg/dl entonces seguramente es *pseudo o ppseudo* quilotórax. Cuando es de olor pútrido posiblemente se trate de una infección anaeróbica, por lo que siempre será conveniente solicitar tinción de Gram y cultivos.

Distinguir ente *exudado* y *trasudado* es fundamental, lo que también se hace por laboratorio.

Se califica como *exudado* si la proporción de las proteínas de la muestra con la de las séricas es de >0.5 , y/o si la proporción de DHL entre el líquido pleural y los niveles séricos es de >0.6 , o bien si el nivel de DHL pleural es $>2/3$ de límite superior en el suero normal. Además habrá de hacerse la cuenta celular total y diferencial, determinar el nivel de glucosa y no olvidar hacer cultivos y estudios citológicos. En caso de que el derrame sea muy “linfocítico” se debe sospechar tuberculosis. Si no es posible explicar la causa, la posibilidad de embolia pulmonar es bastante elevada.

El *trasudado*, se origina cuando el líquido pleural se acumula por la pérdida de balance entre las presiones oncótica e hidrostática, como es el caso de la ICC, cirrosis y embolismo pulmonar.

Los *exudados* se generan por la alteración de factores locales que tienen influencia sobre la acumulación del líquido. Entre ellas está el cáncer, la neumonía y el embolismo pulmonar.

Los criterios de laboratorio establecidos anteriormente son muy confiables, sin embargo de no concordar clínicamente el cuadro, entonces se debe recurrir a la determinación de albúmina en el suero y la muestra. Si la sérica es de 1.2 g/dl o más que la de la muestra, entonces se califica como un trasudado; se insiste en que éste gradiente por sí mismo, no establecerá la distinción de no considerarse en conjunto con lo señalado anteriormente, corriéndose el riesgo de confusión hasta en un 13% si sólo se apoya en la prueba de albúmina.

La *cuenta diferencial* celular también es provechosa. Si predominan los neutrófilos (más del 50% de las células), es indicativo de un proceso agudo, como lo son los derrames ocasionados por problemas para neumónicos, embolismo pulmonar y pancreatitis. De prevalecer los monocitos, se trata de un cuadro crónico, siendo la mayoría por cáncer o tuberculosis. La eosinofilia ya se mencionó en las infestaciones por parásitos, las reacciones a drogas, exposición a asbestos y la angitis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg (1910-)—Strauss (1913-1985). Es excepcional en pacientes con cáncer o tuberculosis, a menos que hayan sido puncionados varias veces.

La *tinción de Gram* y el cultivo, tanto para aerobios como anaerobios, es muy útil, y si la cuenta celular orienta a tuberculosis, hongos o parásitos, se deben efectuar

las pruebas correspondientes. La búsqueda de BAAR no es tan útil, a menos que se trate de un caso de empiema tuberculoso o de pacientes con SIDA.

Determinar el nivel de *glucosa* también es fructífero. Cuando es menor a 60 mg/dl, lo más probable es que sea cáncer o un problema para neumónico complicado. Con menos frecuencia sucede en hemotórax, tuberculosis, pleuritis reumática y lúpica, o paragonimiasis.

El nivel de DHL en el líquido pleural se correlaciona con el grado de inflamación pleural y siempre debe medirse en casos en que la causa no se ha podido determinar. Si los niveles se van incrementando en las muestras subsecuentes, se está ante un cuadro inflamatorio en evolución que requiere más estudios para determinar la causa. Por el contrario, de disminuir, hay mejoría y será correcta la conducta expectante.

La *citología* es eficaz para demostrar el origen canceroso del derrame; en casos de linfoma se cuenta con la citometría de flujo. Evidentemente es un método eficiente y de invasión mínima, aunque no muy oportuno ya que implica un estadio avanzado. En casos de adenocarcinoma se hace el diagnóstico en más del 70% de los casos, aunque la sensibilidad varía en otras patologías, así, es menos confiable para mesotelioma en el que sólo se detecta el 10%, para el carcinoma de células escamosas únicamente de 20%, para linfoma de 25%-50%, o para sarcoma en la pleura de no más del 25%. Ante una fuerte sospecha pero con citología de la muestra inconclusa, deberá efectuarse toracoscopia. Si la posibilidad etiológica es linfoma, la citometría de flujo demuestra la presencia de una población celular clonal. Ningún marcador tumoral ha sido de utilidad. El drenaje de estos derrames de origen neoplásico, debe efectuarse periódicamente de acuerdo a su velocidad de producción, actualmente se dispone de catéteres que se pueden dejar por un tiempo prolongado, permitiendo el drenaje selectivo del exceso de líquido, dos o tres veces a la semana.

Los *marcadores para tuberculosis* a diferencia de los tumorales, si son benéficos. El derrame pleural de la pleuritis tuberculosa puede resolverse, pero lo que va a suceder en el 50% o más de los pacientes, es que presentarán lesiones pulmonares o extrapulmonares. La linfocitosis en una muestra del líquido, obliga a pensar en tuberculosis y proceder a descartarla. El cultivo sólo resulta positivo en el 40% de los derrames, lo que obliga, ya sea a la medición de la adenosin deaminasa o la del interferón- γ ; ambas pruebas sujetas a interpretación y correlación clínica, tomando en cuenta que pueden ser positivas en otros casos de pleuritis. La reacción a la polimerasa para el ADN de las micobacterias, establece del diagnóstico sin dudas.

Ante la sospecha de problemas paraneumónicos o cáncer, se debe solicitar la *determinación del pH*. Si en los primeros, el pH es inferior a 7.20, se debe considerar como una indicación para el drenaje del líquido; si esto sucede en el marco de una lesión maligna, es indicativo de que la supervivencia del sujeto será inferior a 30 días.

Cuando la *amilasa* está elevada, el derrame puede ser un componente de enfermedad pancreática. También sucede en casos de ruptura esofágica; si esto se sospecha una forma de ratificarlo, es con la administración por vía oral de alguna solución con glucosa, de existir, las cifras se elevarán considerablemente.

Si a pesar de todas las pruebas y con la correlación clínica, no se determina la etiología, lo procedente es la toracoscopía, si no se cuenta con el recurso, el procedimiento de elección deberá ser la biopsia de la pleura con aguja o a cielo abierto. A pesar de todo, como promedio, hasta en el 15% de los casos, su etiología no se llega a determinar.

La *fibrosis pleural* puede ser originada por varios procesos inflamatorios, la mayoría de los cuales ya han sido mencionados y desde luego, su patogénesis está relacionada con ellos. La respuesta de la célula mesotelial a la lesión y su habilidad para mantener la integridad, son cruciales para inclinar el balance hacia la reparación *ad integrum* o a la formación de tejido fibroso, lo que si bien es cierto en ocasiones se resuelve al cabo de algunos meses, su persistencia en algunos sujetos acaba por comprometer la función pleural, altera la fisiología pulmonar y arriesga el bienestar del enfermo.

Los cambios iniciales de la inflamación pleural, son la respuesta de las células endoteliales, seguida secundariamente por la de las células inflamatorias reclutadas y por las citoquinas liberadas durante la respuesta inicial del mesotelio. La movilización de los leucocitos desde la luz de los vasos hacia el foco inflamatorio, se facilita por la expresión de integrinas y moléculas de adhesión. Como se desprende de todo lo anterior, las células mesoteliales son determinantes para la respuesta inflamatoria ya que son las primeras en percatarse de la alteración del espacio pleural. La inflamación no sólo está asociada a la llegada de muchas células inflamatorias, sino a la transferencia de proteínas y a cambios en la permeabilidad de la membrana.

Durante el proceso de reparación, se forma una matriz de fibrina, la cual al desordenarse, juega un papel preponderante en la formación de la fibrosis. El marcador inicial de lesión, es el depósito extra vascular de fibrina en ambas superficies pleurales, con lo que aumenta la permeabilidad microvascular y en consecuencia, se extravasa plasma. Se inicia la coagulación por un factor tisular formando un complejo con factor VII activado, generándose fibrina de transición, la que se remodela por proteasas, iniciándose el proceso de reabsorción por medio de fibrinolisis. Si este último paso falla, se origina la organización de la matriz y la fibrosis.

La fibrosis de la *asbestosis* puede ser en placas de la pleura parietal o como un engrosamiento difuso. La presentación en placas es la más común. Las bilaterales con placas calcificadas, son prácticamente patognomónicas de exposición a asbestos, aunque después del contacto por su periodo de latencia, tardan en aparecer entre 20 y 30 años. La mayoría se localizan en las paredes posterior y lateral de la mitad inferior del tórax y siguen la dirección de las costillas, casi nunca se comprometen los ángulos costo frénicos o los ápices. También suelen presentarse sobre las bóvedas diafragmáticas, la pleura mediastinal y el pericardio. Rara vez hay síntomas pulmonares asociados y sólo se identifican accidentalmente al efectuar un estudio de RX por otras causas. Realmente, hasta el momento no ha sido posible encontrar una explicación lógica al mecanismo que las origina. En los casos de engrosamiento difuso, la más afectada es la pleura visceral. Se alteran los ángulos costofrénicos y se considera a la fibrosis como una secuela del derrame asociado a estas fibras o a brotes repetidos de pleuritis. El espesor es variable, a veces es

mayor que el de las placas, a veces lo contrario. Ésta presentación sí se asocia a síntomas respiratorios, entre los que predominan la disnea, y en menos casos dolor pleurítico severo. No existe tratamiento específico, pero la decorticación en casos serios, parece ser útil, siempre y cuando no exista enfermedad pulmonar asociada.

Se ha descrito, que hasta el 58% de los portadores de *silicosis*, presentan engrosamiento pleural.

El 20% de los pacientes con *pleuritis tuberculosa*, terminan con fibrosis residual; hasta el momento no se sabe con certeza que factores le precipitan, ya que no ha sido posible asociarle a particularidades de sus manifestaciones clínicas, con la magnitud del derrame, las características microbiológicas o bioquímicas. En la mayoría de los casos no se afecta la función pulmonar, sin embargo en situaciones muy graves, existe un patrón restrictivo y disnea de esfuerzo. El manejo con esteroides podría ser benéfico.

En los casos de *pleuresía reumática*, la fibrosis puede adoptar ambas modalidades hasta en el 50% de los casos, y suele ser concomitante con lesiones pulmonares hasta en el 30%. A medida que se van reactivando los brotes, la pleura se va engrosando más, llegando incluso a “atrapar” al pulmón. Se puede recurrir a la administración sistémica e intrapleural de esteroides y en casos graves, a la decorticación, a pesar de los problemas que implica el proceso reumatoide.

Hasta en el 20% de los pacientes con *uremia*, presentan pleuritis fibrosa. La mayoría se resuelve rápidamente y sin secuelas con la diálisis, sin embargo en algunos casos, el líquido se vuelve gelatinoso y se desarrolla tejido fibroso grueso, llegando a ocasionar gran restricción y disnea grave. También llega a darse en algunos casos sometidos por mucho tiempo a diálisis, a pesar de hacerlo correctamente. En ocasiones se requiere decorticación.

Después de procedimientos quirúrgicos sobre las *coronarias*, no es raro encontrar derrames por exudado en el hemitórax izquierdo. Parece ser más frecuente cuando se toma como injerto a la arteria mamaria interna; aún se discuten sus modalidades y fisiopatología. El derrame generalmente desaparece, sin embargo en algunos casos persiste varios meses: y en aquellos renuentes, sometidos a toracoscopia, la biopsia demuestra pleuritis linfocítica; con el tiempo disminuye la presencia de células inflamatorias, incrementándose la fibrosis progresiva que acaba por atrapar al pulmón. La decorticación resuelve la mayoría de los casos.

En casos de lesión *pericárdica* o *cardiaca*, se presenta un síndrome caracterizado por fiebre, pleuro-pericarditis e infiltrados pulmonares parenquimatosos. En el 30% de los casos, el líquido pleural es sanguinolento y predominan los neutrófilos o los mononucleares. También se le conoce como síndrome de Dressler (1890-1969) o enfermedad de Harley (1829-1896).

El *hemotórax* habitualmente es iatrogénico o traumático, aunque a veces se asocia a tumores primarios o secundarios de la propia pleura, endometriosis pleural, malformaciones arteriovenosas o diátesis hemorrágica. De no evacuarse totalmente, siempre existirá el peligro de que se forme fibrotórax y aunque no es una complicación frecuente, es muy conveniente que se trate de desalojar. Muchos evolucionan bien cuando se aplican agentes antifibrinolíticos intrapleurales durante los primeros 10 días de su aparición. En algunos casos habrá que decorticar.

Ya se mencionaron algunos de los *medicamentos* que ocasionan derrames pleurales; los casos de fibrosis son mucho más raros, pero no inexistentes (2%-4%) y parece potencializarse si el paciente además, está o estuvo expuesto a asbestos. Habitualmente es bilateral y localizado a las partes externas o basales del tórax. Llega a presentarse con restricción pulmonar, la que mejora al suspender las drogas; casi nunca se requiere decorticación.

La *pleuritis fibrosante criptogénica*, es una fibrosis progresiva bilateral precedida por exudado pleural abundante, del cual no se puede determinar la causa. Afecta tanto a la pleura parietal como visceral y oblitera al espacio pleural.

La mayoría de las *enfermedades pulmonares intersticiales*, cursan con cambios patológicos de la pleura. Cualquier enfermedad del tejido conectivo se refleja en el tejido pulmonar, pudiendo ser desde un daño alveolar difuso, hasta la fibrosis pulmonar. Una situación por demás interesante, es el hecho de que **no** se presenta pleuritis en pulmones con fibrosis pulmonar idiopática, los cuales están asociados a la habitual neumonía intersticial, siendo posible que la localización de la fibrosis interfiera con el paso del líquido a través de la pleura.

En contraste, todos los casos con fibrosis ocasionadas por enfermedades del tejido conectivo, si presentan pleuritis y derrame demostrable por RX.

En la patología pleural asociada a *neumoconiosis* (Gr. *Pneuma* = aliento + *konis* = polvo), la fibrosis pulmonar resultante, es uno de los mejores exponentes de las consecuencias de la exposición a factores ambientales contaminantes. El proceso empieza con la aparición de placas de fibrosis hialina densa sobre la pleura parietal.

En resumen, los derrames pleurales de origen mesotelial, se han clasificado en trasudados y exudados. En los trasudados, el derrame se origina por desajustes entre las presiones oncótica e hidrostática; en ellos, la pleura es normal. Los exudados, mucho más frecuente que los primeros (10:1) se originan por inflamación, infección, cáncer y anomalías linfáticas que en ocasiones alteraciones en el recubrimiento mesotelial del tórax. Todos son de origen vascular.

Derrames pleurales “misceláneos” no vasculares.

Existen otro tipo de derrames pleurales, también divididos en *trasudados* y *exudados*, que no son consecuencia de una enfermedad pleural, pero que suelen confundir al clínico, sobre todo porque no se piensa en ellos. Se han denominado genéricamente como de “origen extravascular”.

Entre los *trasudados*, se encuentran los generados por diálisis peritoneal, urinotórax, fístula duro-pleural, migración extravascular de catéteres y glicinotórax

A mediados de 1970, se introdujo la *diálisis peritoneal* crónica ambulatoria para el manejo de la insuficiencia crónica Terminal. El derrame pleural es una de sus complicaciones y se llega a presentar en el 1.6% de los casos, ocasionando hidrotórax a tensión, insuficiencia respiratoria, falla de ultrafiltración y desde luego, la uremia consecutiva a la suspensión del procedimiento ya sea transitoria o definitiva. Es posible que se genere como efecto secundario al incremento en la presión intraabdominal por el líquido de diálisis, lo que fuerza el paso de líquido

a través de algunos defectos estructurales del diafragma, sobre todo en la porción tendinosa derecha. Puede ser un hallazgo circunstancial en la placa de tórax, pero la disnea y el derrame a veces se mal interpreta, pensándose que el paciente está así por sobrecarga circulatoria. Un error de interpretación, lleva a un error de acción. Tal podría ser el que se recurriera a líquido de diálisis hipertónico, lo que por aumento de volumen, incrementa la presión intraabdominal y agrava el derrame torácico. La muestra de líquido torácico, es amarillenta, con menos de 1 gr/dl de proteínas, con DHL entre 6 y 55 IU/L y <100 células/ ml.

El *urinotórax* es una complicación de la uropatía obstructiva, del embarazo y de procedimientos quirúrgicos como la nefrolitotomía percutánea.

La obstrucción al drenaje urinario, ocasiona *urinoma*, como se denomina al acúmulo perirenal de líquido, el que puede abrirse hacia la pleura o el retroperitoneo, en cuyo caso, alcanza el espacio pleural a través de hiato diafragmático o un defecto en el hemidiafragma ipsilateral al riñón comprometido, aunque a veces es contralateral. El dato típico de la muestra es que la creatinina está mucho más elevada en ella que en el suero. El pH es bajo, lo que le hace único entre los derrames por trasudado. En cuanto se resuelve la obstrucción, el derrame desaparece.

Las *fistulas duro-pleurales* o *subaracnoido-pleurales*, son comunicaciones anormales entre los espacios subaracnoideo y pleural. Para que se origine, obviamente debe existir solución de continuidad en las membranas dural y pleural, permitiendo que se forme un trayecto entre ambos espacios; una vez que se establece, es fácil comprender porque el líquido céfaloraquídeo (LCR) fluye hacia la cavidad pleural con presión negativa. La mayoría de las lesiones son por trauma cerrado o penetrante, como sería el caso de un proyectil de arma de fuego que atravesara el espacio pleural y la aracnoides, o una fractura vertebral que desgarrara a ambas membranas. También se han descrito como complicaciones de toracotomía, toracoscopia y descompresión tumoral. El dato clínico característico, es la concurrencia de un derrame “como si fuera de agua” en un paciente que se queja de cefalea, náuseas y vómito. El derrame puede ser masivo o pequeño y a veces se asocia a ensanchamiento mediastinal sin lesión aórtica. En las muestras, las células nucleadas son muy escasas, la concentración de glucosa es inferior a la sérica, con un muy bajo contenido de proteínas < 1.g/dl. Claro los datos suelen cambiar si se asocian con hemorragia, infección o neumonía. La *prueba lógica*, es la detección de una proteína que sólo pueda ser producida por el tejido cerebral, como es el caso de la β 2-transferrina que se produce por la acción de la neuroaminidasa sobre dicho tejido. El otro sitio en donde se localiza esta β 2-transferrina es en la perilinfa del oído interno; por ello es un excelente marcador para LCR y es de fácil detección en el laboratorio. El sitio de la fuga se detecta por medio de la mielografía, la TAC y la mielocintigrafía. Existen varias modalidades de tratamiento, todas diseñadas para cerrar la comunicación anormal y asegurar el drenaje torácico.

La *migración extravascular de un catéter central* no es algo desconocido para quienes usan el abordaje venoso por medio de uno de estos artefactos. La mayoría de los casos con ésta complicación, se asocian a catéteres colocados de lado *izquierdo* y la predisposición a ella seguramente está en relación con el hecho de que el tronco venoso braquiocefálico izquierdo es casi horizontal, a diferencia

del derecho que es casi vertical. Dado que entran verticalmente y sobre todo si son cortos, hace que éste “se siga derecho” y choque contra la pared venosa, tanto de lado izquierdo como derecho en donde además existe el peligro es que se introduzca al cayado de la vena ácigos en la cava superior. Claro, también llegan a existir problemas en los colocados de lado derecho. Al perforarse la vena, el líquido de infusión puede entrar al espacio pleural o al mediastino. En el momento que esto sucede, el 82% de los enfermos se quejan de disnea y en menor proporción de dolor torácico (46%), ocasionalmente, hay tos o se detecta síndrome de Horner. El accidente no siempre sucede al momento de la inserción, ¡la erosión se llega a dar hasta dos meses después! La característica del “derrame” depende de lo que se esté infundiendo; si se trata de una solución de alimentación parenteral a base de lípidos, el líquido será lechoso, si es glucosada, los niveles de glucosa en la muestra serán más altos que en la sangre, aunque esto a veces no sucede necesariamente, porque en ocasiones se establece rápidamente el equilibrio entre la colección pleural y la sangre; si se trata de solución salina, el líquido tiene una concentración proteica de menos de 1.0 g/dl. Lo mejor es prevenir el asunto con una técnica de inserción depurada y buenos controles radiográficos. El manejo del problema, además de la remoción del artefacto, es el drenaje del tórax de acuerdo con el cuadro y el volumen extravasado.

La derivación *ventrículo-peritoneal* ha demostrado su utilidad para aliviar la hidrocefalia. Cuando no es posible por la causa que sea, se intentan las derivaciones ventrículo-vasculares, que no son tan eficaces como las primeras. Hace más de 60 años, se pensó que la cavidad pleural sería una buena alternativa, sin embargo por problemas en los equipos, sobre todo por su disfunción, no se ha popularizado. Sin embargo, la colocación de las válvulas hacia el peritoneo, no está exenta de complicaciones, como el que se desplacen hacia el tórax. Esta migración se puede dar por arriba o por debajo del diafragma. La supradiafragmática, probablemente se deba a que de manera inadvertida, el túnel sobre la pared del tórax, entra y sale del espacio pleural y aunque la punta quede originalmente en el peritoneo, por los movimientos respiratorios y la acción permanente de la presión negativa sobre el segmento “transpleural” favorece el que la punta se vaya desplazando hacia dicha cavidad. La vía transdiafragmática, se da por el desplazamiento del catéter hacia el tórax a través de un defecto preexistente o bien porque el catéter adherido por inflamación a la superficie peritoneal al cabo del tiempo erosiona al músculo y la pleura parietal, introduciéndose a la cavidad pleural, en donde puede “derramarse”. Obviamente la muestra es LCR e idéntica en consecuencia a la que se obtiene en los casos de fistula aracnoideo-pleural. El deterioro neurológico, advierte sobre el mal funcionamiento de la válvula e indica la revisión del drenaje. Sin embargo, podría darse el caso que exista sólo un derrame pequeño, estable y sin problema neurológico, en cuyo caso debe observarse, ya que se comporta como una derivación funcionante que está cumpliendo el objetivo deseado.

En el *glicinotórax*, la muestra es rica en glicina, y aunque no frecuente, se ha reportado como complicación de cirugía urológica transuretral, en la que se perfora la vejiga y el líquido pasa hacia el tórax, probablemente por el mismo mecanismo que los urinomas. Es bastante raro.

Entre los *exudados*, se encuentran quilotórax, fístula pancreaticopleural, ruptura esofágica, fístula bilio-pleural, fístula gastro-pleural y las complicaciones de tubos de alimentación.

El *quilotórax* (L. *chylus* = jugo), obviamente es la presencia de quilo en el espacio pleural; no es una causa muy frecuente de derrame. Actualmente, la mayoría de los casos se asocian a tumores malignos, sobre todo linfoma no Hodgkin. También se le reconoce como complicación de la cirugía cardiorácica, asociada a esofagotomía y reparación de defectos congénitos del corazón, sin embargo su frecuencia en estos casos es baja (1%). El trauma, aunque sea inocuo, como la hiperextensión de la columna dorsal o la colocación de catéteres venosos, es una causa reconocida. Entre las enfermedades más frecuentes con las que se asocia, se encuentra la linfomioangioma leio-miomatosis (LAM) (25%), de hecho, es su primera manifestación en el 9% de los casos. Además se incluyen linfangiectasia, linfadenopatía tuberculosa, cirrosis, trombosis de la vena subclavia izquierda, filariasis, leucemia crónica linfocítica, hiperplasia angio-céntrica, sarcoidosis, sarcoma de Kaposi, síndrome de uñas amarillas, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström (1906-), bocio y radiación torácica. Algunos son “*idiopáticos*”, aunque siempre hay que tener en mente que puede existir un carcinoma oculto. El quilo es bacteriostático por lo que rara vez se complica con empiema y dado que no ocasiona inflamación, excepcionalmente cursa con fiebre o dolor. En algunas ocasiones, el enfermo presenta quiloptisis (expectoración quillosa); en tales casos, el esputo tiene concentraciones de triglicéridos más altas que las séricas y se suelen aislar quilomicrones.

Cuando se lesiona el conducto torácico o se rompe una rama tributaria grande, el quilo se derrama hacia los tejidos circunvecinos. Si la pleura mediastinal está intacta, paulatinamente, al paso de algunos días, el mediastino se va llenando, dando origen a un “quiloma” antes que se rompa hacia el espacio pleural, lo que sucede con más frecuencia a la altura de la base del ligamento pulmonar derecho. Esto sucederá siempre que el conducto se lesione por debajo de T5 o T6, cuando se rompa por arriba de este nivel, el derrame será izquierdo ya que se dirige normalmente hacia la confluencia de las venas subclavia y yugular izquierdas, a donde drena.

La muestra del derrame, si el paciente ha comido, es lechosa, sin embargo en el ayuno, incluso del recién nacido que no ha mamado, puede ser amarillento y transparente. Es rica en linfocitos T (80%), con proteínas entre 2.2 y 5.9 g/dl y colesterol entre 65 y 220 mg/dl. Los electrolitos, son idénticos a los del plasma y, si los triglicéridos son superiores a 110 mg/dl, lo más probable es que sea quilo tórax, por el contrario si son inferiores a 50 mg/dl es muy poco probable que se trate de éste problema. Desde luego si se aíslan quilomicrones, se confirma el diagnóstico. El pH está entre 7.40 a 7.80, la concentración de glucosa varía entre 78 y 200 mg/dl.

Existen varias modalidades de manejo, pero el principio universal es evitar el drenaje prolongado para impedir son ello la inmunosupresión y la desnutrición. El drenaje debe hacerse si es muy sintomático, asegurando un buen aporte nutricional y descanso intestinal para disminuir el flujo. El manejo conservador si es exitoso, da buenos resultados en un par de semanas, pero si esto no sucede en ese tiempo, o el drenaje diario excede los 1500 ml en 24 hs durante cinco días, o si hay pérdida exagerada de peso e hipoproteïnemia, a pesar de la terapia nutricional, se debe

pensar en manejo quirúrgico. Éste idealmente se encamina a cerrar el sitio de la lesión, pero en ocasiones no es posible identificarle, en cuyo caso, la ligadura del conducto justo por encima del hemidiafragma derecho, suele dar buenos resultados. El quilotórax postoperatorio, tiene una mortalidad del 50%; en cuanto se sospecha debe colocarse drenaje pleural e iniciar nutrición parenteral complementada con triglicéridos de cadena intermedia por vía oral. Cuando la causa es linfoma o cáncer metastásico, hay que recurrir a la radiación o quimioterapia. Si todo esto falla, la pleurodesis podría ser de utilidad; en algunos casos se ha intentado recircular el quilo para evitar la cirugía colocando derivaciones pleuro peritoneales o pleuro venosas y la embolización del conducto torácico. Quizá la somatostatina y su análogo, el ocreótid, tengan alguna utilidad.

La *fístula pancreático-pleural*, asociada a derrame pleural, es mucho menos frecuente que el derrame, el que está bien identificado como una complicación de las pancreatitis agudas. Estas fistulas pancreático-pleurales, suelen ser más habituales en pacientes con alcoholismo crónico. Cursan más con síntomas respiratorios que abdominales, es más, muchos nunca han sido considerados como portadores de enfermedad pancreática, por lo que rara vez se piensa en ello como la causa de un derrame pleural.

El 10% de los pacientes con pancreatitis aguda se complican con un pseudoquiste y sólo en el 50% de ellos llegan a presentar derrame torácico. La causa de un derrame amplio, en estas condiciones, generalmente es una fístula que comunica a la cavidad del pseudoquiste con el mediastino, ambos espacios pleurales o el saco pericárdico. La mayoría de los enfermos, refieren, entre sus antecedentes, un brote de pancreatitis alcohólica y en menor proporción, antecedente de trauma abdominal. Buscan atención por disnea (42%) y molestia en el pecho (29%), encontrándose un derrame grande habitualmente unilateral; los menos refieren dolor abdominal (28%). Algunos se quejan de tos, astenia, pérdida de peso y anorexia. Es posible que los síntomas abdominales no existan porque el pseudoquiste se ha drenado al tórax. En ocasiones, el derrame es tan abundante que los RX muestran desplazamiento del mediastino. A veces se aprecian calcificaciones en la zona del páncreas.

En la muestra, predominan los neutrófilos y el nivel de amilasa es extremadamente alto, con $>10,000$ UI/L, en contraste con los cuadros asociados a pancreatitis aguda, cáncer y ruptura esofágica, en los cuales las cifras andan en los cientos o los miles inferiores. El pH está entre 7.32 y 7.50 y la glucosa es similar al suero. En el 50% de los casos, la toracentesis terapéutica y la alimentación parenteral total, resuelven el problema, en algunos puede ser útil la somatostatina o su análogo. Si después de dos semanas de manejo, no hay resultados alentadores, habrá que considerar el manejo quirúrgico de la enfermedad pancreática.

Se pueden encontrar tres tipos de *perforación esofágica*, la traumática que a su vez suele ser iatrogénica o barogénica, la inflamatoria y la neoplásica. Las primeras suelen ser la causa más común, sucediendo más durante las dilataciones (3 a 10 veces) seguidas de la esofagoscopia con fibroscopio flexible. Otros mecanismos, menos frecuentes, son el trauma, la perforación postquirúrgica, invasión tumoral, causas posinfecciosas, laceraciones traumáticas por tubos y ruptura accidental neumática.

La ruptura esofágica espontánea, barógena o síndrome de Boerhaave (1668-1738), se presenta a consecuencia de episodios de vómito repetitivo y enérgico, lo que lleva a la laceración y esta a su vez a mediastinitis y sepsis graves. El 47% se dan en el tercio inferior, el 29 % en el tercio superior y el 24 % en el tercio medio. La laceración siempre es vertical y como se dijo se da más en el extremo distal, seguramente porque a diferencia del superior, éste sólo tiene músculo liso. El hecho de que éste extremo esté más en contacto con la pleura izquierda, explica el porque ese hemitórax es el más afectado. El bilateral se origina más como complicación de la instrumentación. La perforación alta, rara vez ocasiona lesión pleural. Siempre cursa con neumomediastino, la disfagia es un dato permanente, así como lo es el dolor epigástrico. La muestra del derrame pleural, evidencia un exudado neutrófilo, su pH es de más de 7.30, la glucosa está por arriba de 60 mg/dl y la amilasa se encuentra por debajo de los niveles máximos de la sérica. Una vez que se abre la pleura parietal, se forma empiema anaerobio, en cuyo caso baja el pH por el incremento de la glucólisis consecutiva a la fagocitosis de los neutros filos y el metabolismo bacteriano, que incrementan el CO₂ y el ácido láctico. También se elevan las proteínas y los niveles de DHL son menores a 1000 UI/L, con niveles bajos de glucosa, los cuales pueden llegar a 0 mg/dl. La cito-centrifugación permite identificar partículas de alimento y células epiteliales escamosas, lo que establece el diagnóstico. Sin duda es una situación grave.

La *fístula bilio-pleural* es una complicación rara de algunas anomalías de las vías biliares. El derrame pleural biliar es una rara complicación de las alteraciones en el árbol biliar, entre las que se incluyen trauma, enfermedad parasitaria hepática, complicaciones supurativas del árbol biliar, absceso hepático piógeno primario, tuberculoso o amibiano; estenosis postoperatorias, gomas sifilíticas y complicaciones del drenaje biliar percutáneo. El diagnóstico se hace al obtener líquido pleural verdoso con bilirrubina, en el que predominan los neutrófilos. El manejo fundamental es la restauración del drenaje biliar.

La *fístula gastro-pleural* es bastante rara, seguramente por el espesor del diafragma. Se puede presentar en casos de perforación de la porción intratorácica del estómago en pacientes con hernia hiatal, la perforación tardía del estómago que pasa hacia el tórax a través de una hernia traumática del diafragma, o la perforación intraabdominal con la formación de un absceso que erosiona a través del diafragma hacia el espacio pleural. El derrame pleural suele ser un empiema, aunque a veces no es purulento; el pH es bajo por la secreción gástrica.

Los *tubos de alimentación enteral* pueden perforar al esófago y penetrar la pleura e incluso al parénquima pulmonar, cuando inadvertidamente se perfora un bronquio o el tubo se dirige hacia el bronquio inferior derecho y el lóbulo inferior. La muestra del líquido, evidencia que se trata de la solución que se emplea para la alimentación. Evidentemente se debe suspender de inmediato su administración, colocándose un sello de agua

Fibrotórax y pulmón atrapado.

Como ya se mencionó, la fibrosis pleural precede al fibrotórax. El tejido es muy denso y compromete las dos superficies pleurales lo que ocasiona la *fusión* de

ambas entre sí. Al contraerse se reduce la amplitud de los movimientos pulmonares y de la caja torácica. Al paso del tiempo, el tamaño del hemitórax disminuye, se angostan los espacios intercostales y el mediastino se desvía ipsilateralmente.

El *pulmón atrapado*, se caracteriza porque la pleura visceral se recubre de una “cáscara” restrictiva y fibrosa que se genera como complicación de un foco inflamatorio remoto. Típicamente, se presenta después de un derrame pleural unilateral que llena el espacio con un líquido bajo en proteínas. El atrapamiento, se da si el derrame persiste por el tiempo suficiente para permitir, que se forme tejido fibroso sobre la superficie visceral del pulmón, pero sin unirse a la parietal.

Lesiones y neoplasias benignas o limítrofes de la pleura.

El *granuloma pulmonar hialinizante* es una lesión nodular fibrosa que se caracteriza por los depósitos concéntricos de capas de colágena, acompañados de acúmulos perivasculares de células plasmáticas y linfocitos. No se conoce su etiología, la mayoría de los casos son múltiples y bilaterales. Quizá sean de naturaleza autoinmune, aunque también se considera que podría tratarse de secuelas de lesiones granulomatosas relacionadas con las especies de *Histoplasma*. Radiológicamente se suelen confundir con lesiones metastásicas y no es raro que concurren con mediastinitis esclerosante y esporádicamente con casos de fibrosis retroperitoneal. A la tinción semejan amiloide, pero otros tienen birrefringencia atípica. También se llegan a encontrar en el parénquima pulmonar.

El *pseudo tumor fibroso calcificante* es una lesión benigna, rara, que se caracteriza por la abundante presencia de colágena hialina, con calcificación samomatosa y distrófica, con un infiltrado linfoplasmacítico. También se localiza en otros tejidos blandos, en el tórax, escroto, cuello, axila, paladar duro e intestino. Cuando se halla en el tórax suele presentarse con dolor. No comprometen al parénquima pulmonar.

El *tumor fibroso localizado de la pleura*, conocido también como tumor fibroso solitario y descrito originalmente como mesotelioma benigno localizado, es raro. Algunos son asintomáticos, pero se acepta que hasta tres cuartos de los casos, suelen presentarse con tos, dolor torácico, disnea u osteoartropatía. El 80% se localiza en la pleura visceral y el 20% de la parietal. Habitualmente son circunscritos y su tamaño promedio es de 6 cm, pero pueden ir de uno hasta 36 cm. Muchos se descubren accidentalmente en la placa de tórax, pudiendo cambiar de posición con los movimientos respiratorios o el cambio postural, lo que denota que son pedunculados. Histopatológicamente son tumores celulares, con células en huso y tejido conectivo hialino, con atípica celular mínima y figuras mitóticas ocasionales; la gran mayoría se comportan como benignos, aunque algunos han estado relacionados con invasión pleural y muerte. Habitualmente, no existe el antecedente de exposición a los asbestos. Se manejan con resección, pero habrá que tener en cuenta que algunos recidivan a pesar de ser considerados como benignos.

Los *tumores adenomatoideos* son neoplasias que demuestran diferenciación mesotelial. Rara vez se encuentran en la pleura, siendo más comunes en el mesotelio del trayecto genital. En la pleura se presentan como lesiones nodulares expansivas, de entre uno a dos centímetros de diámetro. Están compuestos de células

epiteloides que forman túbulos y glándulas dilatadas e irregulares, dentro de un estroma fibro vascular. Las células característicamente tienen nucleolos excéntricos con abundante citoplasma eosinofílico, el que muchas veces tiene vacuolización prominente. Su importancia radica en el hecho de que simulan enfermedad pleural maligna (adenocarcinoma metastático o mesotelioma epitelial), distinguiéndose de ellos por su citología uniforme y el ser bien circunscritos.

Lesiones malignas.

Como en otros sitios, son primarias y secundarias.

Entre las *primarias*, el mesotelioma se lleva el liderazgo, por un lado por su relación a los asbestos y por otro por las dificultades diagnósticas que a veces presenta. Otras más son los sarcomas y las enfermedades linfoproliferativas.

El *mesotelioma maligno* es un tumor agresivo de las superficies serosas como la pleura y el peritoneo. Considerado anteriormente como raro, ahora se ve con más frecuencia, quizá por su asociación a la exposición a los asbestos (Gr. *asbestos* = incombustible), material de composición y características semejantes al amianto, pero caracterizado por sus fibras duras, muy semejantes al cristal hilado; siendo su composición química $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$. Existen dos clases, los serpenteantes y los amfibola, ambos con propiedades fibrogénicas y desde luego cancerígenas. De acuerdo a las características de sus fibras, se distinguen dos tipos de asbestos, uno llamado azul y otro blanco; parece ser que el azul es el más dañino.

Conciente o inconcientemente, millones de seres humanos han estado sometidos a la inhalación de estas fibras. El 80% de los pacientes son hombres, la mayoría se presentan con un derrame pleural asociado a disnea y en el 60 % con dolor de la pared torácica; ésta asociación derrame-dolor es de causa desconocida, pero obliga a considerarle como de probable origen neoplásico, aún cuando la citología del derrame sea negativa. El ataque al estado general con pérdida de peso y astenia, es menos frecuente (30%). A menudo es un hallazgo fortuito al efectuar una placa rutinaria de tórax. La asociación con asbestos es indudable y son de esperar muchos casos más en los próximos años, a pesar de que desde la década de los 80 del siglo pasado, se haya descartado su empleo, porque el periodo latente es hasta de 30 años; antes de reflejarse como mesotelioma maligno. Eso también explica porque la mayoría de los pacientes son mayores de 50 años.

Dado que la neoplasia se suele localizar inicialmente en la pleura parietal, se considera que lo que sucede es que la fibra se proyecta a través de la superficie pulmonar hacia el espacio pleural, en donde su extremo libre literalmente “raspa” crónicamente a la pleura parietal, ocasionando inflamación continua lo que origina procesos repetitivos de reparación. Es posible que los asbestos induzcan mutaciones de muchas de los billones de células mesoteliales en el humano adulto. Además el daño ocasionado por el rozamiento, quizá, favorezca la generación de especies de oxígeno reactivo que deterioran al ADN y también estimule la fosforilación de algunas quinasas que aumentan la expresión de proto-oncogenes de respuesta temprana.

También se ha considerado la posible asociación con algunos virus de simios (SV40), pero esto no se ha probado; pocos casos se han asociado a radiaciones previas.

Actualmente el diagnóstico preciso y temprano de mesotelioma ha cobrado gran importancia, no sólo por la posibilidad de iniciar oportunamente el tratamiento, sino por las implicaciones médico legales que implica, ya que se ha considerado a la exposición, como una de las grandes tragedias industriales.

Los pacientes solicitan consulta por dolor pleural o de manera incidental, se identifica derrame en la RX de tórax; a veces hay disnea. Rara vez existe alguna evidencia radiológica de lesión pulmonar, pero las placas pleurales si son evidentes. El tejido crece sin detenerse y puede llegar a englobar a todo el pulmón, mediastino y la pared torácica, incluso se puede proyectar como una tumoración por debajo de la piel. Algunos sin embargo se mantienen localizados y son, en consecuencia, susceptibles de resección, otros son tan infiltrantes que es casi imposible considerar el tratamiento quirúrgico.

La apariencia histológica tampoco es uniforme, existiendo una variedad epiteloide pura, otra mixta (epiteloide y sarcomatosa) y otra sarcomatosa pura. Esto sin duda establece un verdadero reto para el patólogo. Lo más difícil ha sido poder efectuar el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma. En entre el 33% y el 84% de los casos de derrame pleural por esta causa, se llega a encontrar evidencia citológico del problema, requiriéndose biopsia por aguja fina en casos en los que no hay derrame. Aunque en manos expertas, el diagnóstico citológico se hace con cierta rapidez, éste sólo tiene un nivel de confianza del 80%. Afortunadamente, sobre todo en casos “difíciles”, también se dispone de algunos marcadores inmunohistoquímicos que ayudan a efectuar el diagnóstico diferencial. Lo primero es determinar si se trata de un tumor proveniente de un tejido mesotelial y para ello son útiles la calretinina y el antígeno 1 del tumor de Wilms (aTW1). El siguiente paso, es determinar si el tejido es maligno, y para ello se recurre al antígeno de membrana epitelial (AME), también conocido como CA15-3 y mucina-1.

Dado que ninguna de las pruebas anteriores da la certeza en el 100% de los casos, para lograrlo, en aquellos con resultados no concluyentes, se debe recurrir a la biopsia directa del tumor, siendo en estos casos, mucho más segura, la toma de la muestra mediante toracoscopía. La inmunotinción inicial, para citoqueratina, ayuda a confirmar la invasión y a eliminar que se trate de sarcoma o melanoma. La tinción con AME, calretinina y el aTW1 son positivas en mesotelioma así como lo es también el anticuerpo anti-célula mesotelial (aACM) y mesatelina (el 85% de las variedades epiteliales son positivas). Por otro lado, son negativos a antígeno carcinoembrionario factor tiroideo 1 de transcripción, glucoproteínas tumorales B72.3, MOC-31, y Ver-EP4. En ocasiones las dudas se tienen que resolver mediante la microscopía electrónica.

Obviamente, otro reto también es distinguir la lesión maligna de una patología benigna, como lo es la pleuresía fibrosa reactiva.

La vida media promedio, después del diagnóstico, es de tan sólo doce meses. La cirugía es de alguna utilidad paliativa, asociada a quimioterapia, radioterapia, e inmunoterapia, sin embargo, hasta el momento, el pronóstico es por demás malo.

Los *sarcomas primarios de la pleura*, pueden ser tumores fibrosos malignos (o de una variedad de inicio benigna malignizada) y osteosarcomas, sarcomas sinoviales y fibrosarcomas, los cuales rara vez son intratorácicos.

Ya se mencionó que algunos tumores fibrosos bien localizados, se llegan a comportar agresivamente con recurrencias locales y ocasionalmente metástasis. Elementos a tomar en cuenta sobre la posible naturaleza de los fibromas, es que el maligno se presenta por igual en ambos sexos, generalmente entre la sexta y la séptima década de la vida, y 25% de los pacientes cursan con hipoglucemia, dedos en palillo de tambor o derrame pleural. La mayoría de originan en la pleura visceral y algunos se invierten hacia el parénquima pulmonar. Se ha señalado la necesidad de diferenciarles, mediante tinciones histoquímicas, de los mesoteliomas.

Entre las lesiones *linfoproliferativas primarias* de la pleura, la más notoria es el linfoma con derrame, que se considera como un problema asociado a la infección del herpes virus humano 8, frecuente en pacientes VIH positivos. Existe otro linfoma pleural primario asociado al empiema crónico y al virus Epstein-Barr.

Después de la ICC, las lesiones malignas *secundarias* son la causa más frecuente de derrame pleural y obviamente se incrementan con la edad. El principal primario responsable es el cáncer de pulmón y se origina frecuentemente por extensión contigua e invasión neoplásica hacia la vasculatura pulmonar y sus linfáticos. El 80% de los derrames pleurales asociados a tumores extratorácicos, se relacionan con primarios de mama, ovario o lesiones linfoproliferativas. Una manifestación peculiar del carcinoma metastático es la llamada *pleurotrófica pseudo mesoteliomatosa*, que simula al mesotelioma.

Prácticamente, todos los sarcomas dan metástasis pleurales. A veces, se hace primero el diagnóstico de las metástasis que el del tumor primario.

Neumotórax.

Se define como el escape de aire hacia el espacio pleural, ya sea espontáneamente o por trauma que puede ser violento o iatrogénico, resultando en una perforación de esa membrana. Anteriormente se ocasionaba con fines terapéuticos, aunque esto ya no es de uso común.

Los *espontáneos* a su vez se presentan sin que exista alguna patología pulmonar por lo que se llama “neumotórax espontáneo primario”; los neumotórax espontáneos secundarios están relacionados a alguna enfermedad, como enfermedad obstructiva crónica, fibrosis quística fibrosis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carini*).

Los *traumáticos* pueden ser ocasionados por una lesión penetrante o trauma romo y/o compresivo del tórax. En el primer caso, un objeto rompe la continuidad de la pleura (vara, punzón o proyectil de arma de fuego) y entra aire del exterior. En el segundo, un golpe sin solución de continuidad cutánea puede romper una costilla y proyectar un extremo hacia el tórax, romper la pleura parietal y perforar el pulmón. También puede aplastar al pulmón y ocasionar ruptura alveolar por la compresión súbita. El iatrogénico puede ser por una lesión inadvertida de la pleura durante algún procedimiento quirúrgico (nefrectomía), la punción accidental (colocación de catéter subclavio), respiración mecánica positiva (barotrauma), intentos de resucitación, etc.

El *neumotórax espontáneo primario* se presenta más en hombres que en mujeres (7.4 contra 1.2 por 100,000 habitantes). La edad de mayor incidencia son los finales de la tercera década de la vida, pero es raro después de los 40 años.

Como queda claro, en esta modalidad no es posible identificar alguna enfermedad pulmonar, sin embargo en algunas series se han demostrado bulas subpleurales durante la toracoscopía y la toracotomía. Por medio de TAC se han encontrado bulas ipsilaterales en el 89% de los pacientes, contra el 20% de controles sanos. El por qué de las bulas no se sabe, pero podría suceder que sea el resultado de una degradación de las fibras elásticas del pulmón, causada por una pérdida del balance de los sistemas proteasas-antiproteasas y oxidantes-antioxidantes. Después de que se han formado las bulas, la inflamación ocasiona obstrucción de las vías aéreas pequeñas lo que produce aumento en la presión alveolar y escape de aire hacia el intersticio pulmonar, de donde se dirige hacia el hilio pulmonar causando neumo-mediastino el cual por incremento de la presión romperá la pleura mediastinal parietal, originando el neumotórax. Esto es sólo una teoría que no ha sido confirmada demostrando lesiones pleurales. No hay derrame porque la presión elevada del neumotórax, inhibe el paso del líquido intersticial hacia el espacio pleural. Si el neumotórax es grande, disminuye la capacidad vital. La hipoxemia se debe a la baja de la proporción ventilación-perfusión y puenteo circulatorio, dependiendo su gravedad del tamaño del neumotórax. Como cosa curiosa, la mayoría de estos neumotórax suceden durante el reposo, y todos los pacientes refieren dolor pleurítico ipsilateral y/o disnea aguda, síntomas que mejoran en las siguientes 24 horas, aún sin tratamiento. Si el neumotórax es pequeño (<15%), generalmente el examen físico es normal, aunque llega a existir taquicardia. Si es mayor, hay disminución de la movilidad torácica, timpanismo (hiperresonancia), ruidos respiratorios disminuidos o ausentes en el lado afectado. Si la frecuencia cardíaca llega o rebasa las 135 pulsaciones por minuto, acompañada de hipotensión y cianosis, se debe sospechar la aparición de *neumotórax a tensión*; el diagnóstico se confirma con RX. En las muestras histológicas de pleura, se encuentra pleuritis eosinófila y cierto grado de fibrosis sub pleural inespecífica en fragmentos pulmonares. Cada caso se maneja de acuerdo a sus características. Los pequeños se observan, los grandes se aspiran con aguja o mediante colocación de sello de agua. Suelen recidivar (16%-52%).

El *neumotórax espontáneo secundario*, a diferencia del primario, pone en peligro la vida ya que existe una enfermedad pulmonar previa que ha ocasionado en el paciente, una disminución de la reserva cardio-pulmonar. Entre ellas se encuentra en primerísimo lugar, la enfermedad crónica obstructiva, seguida de la fibrosis quística, el “*status asmaticus*”, la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* y por bacterias anaerobias Gram—o *Staphylococcus* (neumonitis necrosante). Otras más, en orden decreciente, son las enfermedades pulmonares intersticiales, las relacionadas con problemas de tejido conectivo y las neoplasias.

También son más frecuentes en hombres (6.3-2), pero en una población de más edad (60-65 años). Se explica como consecuencia de incremento de la presión alveolar sobre la del intersticio pulmonar, como es el caso de los sujetos con enfermedad obstructiva crónica con inflamación de la vía respiratoria, en los que después de toser, el aire de un alveolo roto se mueve hacia el intersticio pulmonar y a lo largo del haz bronco-vascular hacia el hilio del pulmón ipsilateral, ocasionándose neumo-mediastino; si la ruptura se da en el hilio, el aire se desplaza a través de la pleura mediastinal hacia la cavidad pleural, en donde se produce el neumotórax. En

los casos de infección por *P. jirovecii* puede existir necrosis pulmonar, pasando el aire directamente desde el alveolo roto hacia el espacio pleural. El cuadro es serio, incluso en neumotórax pequeños. Además del problema respiratorio, se refiere dolor en el hemitórax comprometido. Al igual que los primarios, tienden a recidivar (39%-47%). Se tratan con evacuación del aire intrapleural, ya sea con catéter, sello de agua, pleurodesis, etc., en ocasiones son un gran problema de manejo. No hay que olvidar la posibilidad de que llegue a convertirse en neumotórax a tensión.

Hay que tener en cuenta que en los enfermos con SIDA, ésta complicación, es un factor de mal pronóstico ya que sucede en etapas muy avanzadas; la mayoría fallecen entre 3 y 6 meses después de un cuadro de estos.

El neumotórax espontáneo en los *recién nacidos*, afecta a los niños prematuros y a menudo se asocian a defectos pulmonares congénitos.

Se llama *neumotórax catamenial* (Gr. *katamēnia* = menstruación) al que se presenta dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la menstruación, obviamente en mujeres en edad reproductiva. Hasta el momento, ha sido casi imposible establecer una explicación satisfactoria, sobre su mecanismo y etiología. En algunos casos se ha encontrado endometriosis pleural o parenquimatosa, aunque en sí, el hallazgo no explica el mecanismo. Si embargo, debe sospecharse en toda mujer que menstruando, súbitamente presente la triada disnea + dolor pleurítico + tos seca no productiva. Algunas veces también se asocia a hemoptisis. Tienden a recurrir y la exploración con videotoracoscopia, puede identificar algunas bulas pleurales, fenestraciones diafragmáticas y endometriosis, debiéndose explorar toda la superficie pulmonar y diafragmática. Existe alguna controversia sobre el manejo; cuando es de repetición es conveniente la toracotomía exploradora seguida de la aplicación de acetato de medroxiprogesterona. Algunos grupos recomiendan ligadura tubaria, sobre la base de que a través de las trompas íntegras puede pasar aire a la cavidad peritoneal y de ahí al tórax a través de defectos diafragmáticos.

En algunas circunstancias “misceláneas” se llega a presentar neumotórax, pudiendo intervenir varios factores que coadyuvan a su aparición. Tal es el caso del barotrauma en pilotos y viajeros de avión, buzos y deportistas o el secundario en el hemitórax sano, después de la resección del pulmón contra lateral enfermo.

La *esclerosis pleural* es uno de los procedimientos terapéuticos empleados para resolver este problema. Con él se busca la creación de una sínfisis artificial entre la pleura visceral y la parietal. Un efecto secundario, que llega a ser muy fastidioso, es el dolor que afecta hasta el 30% de los enfermos así tratados. Esto se debe a que las fibras que se forman, tienen vasos sanguíneos, linfáticos y *fibras nerviosas* intercaladas entre las fibras de colágena, lo que podría explicar la molestia.

Enfermedades pleurales misceláneas y raras.

Entre éstas, se encuentran la endometriosis y la esplenosis.

La *endometriosis* se define como la presencia y crecimiento de endometrio funcional, fuera de la cavidad uterina. Se localiza habitualmente en la pelvis y la cavidad peritoneal, ocasionando dolor e infertilidad y aunque es un hallazgo más o menos frecuente, no es posible saber con certeza su prevalencia, pero en general se acepta que llega a darse entre el 5% y 10% de las mujeres en edad reproductiva.

Desde luego, los casos de endometriosis extrapélvica son más raros, habiéndose descrito su localización en el trayecto gastrointestinal y urinario, el sistema nervioso central y periférico, los músculos, el tórax, y a excepción del corazón y el bazo, en prácticamente todos los órganos de la economía.

En relación al tórax, ya se describió el neumotórax catamenial, al que se suman los componentes del llamado “síndrome torácico endometrial”, entre los que se incluyen hemotórax, hemoptisis, neumomediastino, nódulos pulmonares y masas pleurales periódicas, considerándose que los responsables de los síntomas son los cambios cíclicos de este tejido endometrial aberrante, durante la hemorragia catamenial, pero que no necesariamente se repiten en cada ciclo. Cuando se sospeche el cuadro, es conveniente efectuar los estudios *durante* la menstruación; por ejemplo la broncoscopia, que permite visualizar zonas rojas purpúreas que sangran fácilmente sólo con tocarlas; si se repite el estudio dos o tres semanas después, casi no se notan; lo mismo sucede con la toracoscopia

Aún no es posible explicar como es que el tejido endometrial llega al tórax. Podría ser que algunos implantes peritoneales pasen hacia el espacio pleural a través de defectos diafragmáticos, congénitos o adquiridos. El manejo es similar al descrito para el neumotórax catamenial; no basta con la administración de hormonas, éstas se deben aplicar, después del manejo quirúrgico. Se ha propuesto la histerectomía con ooforectomía, como una alternativa para el manejo hormonal a largo plazo.

Es conveniente que el cirujano tenga en cuenta que la anestesia para los enfermos con neumotórax espontáneo y la endometriosis torácica, obliga a una coordinación estrecha con el anestesiólogo, ya que existe el riesgo de barotrauma por la ventilación a base de presión positiva; algunas veces se debe considerar la colocación de un sello de agua inmediatamente después de la inducción anestésica.

Se define como *esplenosis*, al autotrasplante de tejido esplénico a otros sitios distantes, como consecuencia de un traumatismo del bazo. Lógicamente, su localización más frecuente es en la cavidad peritoneal, pero la torácica no es tan rara, aunque tampoco es frecuente. Debe considerarse, dentro del diagnóstico diferencial de toda tumoración que se encuentre sobre la pleura en el hemitórax izquierdo. La mayoría de las veces se piensa más en una lesión maligna que en esta posibilidad. La gamagrafía, puede ser útil para hacer el diagnóstico antes de la biopsia y la exploración torácica.

Patología traqueo-bronquial y pulmonar no neoplásica.

*“La enfermedad despierta la atención de los doctores,
a la amabilidad nosotros le hacemos solamente promesas,
al dolor simplemente le obedecemos”* Proust M. (1871-1922)

Dado que realmente son una unidad de origen embrionario único y desde luego funcional, se incluyen en este apartado a la tráquea, bronquios y pulmones.

Sin embargo, antes de abordar el tema, es conveniente que se haga una breve reflexión acerca de que en todas partes del mundo, se están ampliando las expectativas de vida por lo que se considera conveniente enumerar los cambios que el envejecimiento ocasiona sobre el sistema respiratorio.

La mayoría de ellos obedecen a la disminución progresiva de la elasticidad de la pared, pérdida de la capacidad pulmonar de recular y reducción de la fortaleza de los músculos respiratorios por sarcopenia. Otro factor que también influye es la prolongada exposición a contaminantes de la atmósfera, ya que entre más años pasan, ¡más se inhalan! A medida que se va envejeciendo, los conductos alveolares aumentan en diámetro y los alvéolos se hacen más anchos y menos profundos, *sin* destrucción de las paredes alveolares, lo que sí sucede en el enfisema. Todas estas alteraciones generan atrapamiento estático de aire, aumento de la capacidad residual funcional e incremento en el trabajo para respirar. Son condiciones “normales” de la edad, pero que evidentemente alteran el pronóstico de algunas enfermedades, como las infecciosas. Habrá que determinar cual es el concepto de “normal”, el tórax de un sujeto de 30 años o el de uno de 70 años.

Malformaciones congénitas.

Las enfermedades respiratorias de los adultos, son causadas por muchos factores, entre los que se incluyen los generados por la interacción de alteraciones genéticas con los aspectos ambientales. Las malformaciones genéticas, impactan tanto en el desarrollo fetal y la maduración posnatal, como en la capacidad de reparación del pulmón adulto, existiendo evidencia de que la estructura anormal desde el desarrollo, con la función alterada resultante, predisponen al pulmón del adulto a presentar enfermedades serias y potencialmente fatales.

En esta época de la biología postgenómica, paulatinamente se han ido descubriendo los mecanismos moleculares y genéticos de las malformaciones genéticas y desde luego, el conducto tráqueo-bronquial y los pulmones no han sido la excepción. Actualmente se buscan con ahínco, todos los elementos que determinan el por qué algunas células endodérmicas dan origen a las células epiteliales de los túbulos embrionarios pulmonares. Es evidente que éste proceso de formación requiere de una expresión temporal y espacial precisa de todos los componentes de los programas de transcripción, ya que una mutación en los genes que codifican estas proteínas o cualquier interferencia con las moléculas que se requieren para la adecuada función temporo-espacial, pueden ocasionar aplasia o hipoplasia pulmonar, incluyendo incluso agenesia pulmonar o alteraciones tráqueopulmonares como la displasia acinar.

Ha sido enseñanza tradicional considerar que las malformaciones del intestino anterior, se derivan de un problema de división o tabicamiento de este segmento del intestino primitivo, sin embargo, tenemos que aceptar que aún existen fallas en la explicación detallada de este proceso embriológico, sobre todo a resultas de trabajos de investigación en el laboratorio.

Traquea, bronquios y esófago.

Traquea y bronquios.

Las alteraciones congénitas del *conducto tráqueobronquial*, son diversas y entre ellas se incluyen la agenesia/atresia, traqueo-bronco malasia, estenosis congénita y anillos completos, hendiduras laringo-traqueales, bronquio traqueal, fistula

bilio-respiratoria, membranas traqueales, traqueo-broncomegalia y el síndrome de obstrucción de las vías respiratorias altas.

La *agenesia/atresia traqueal* es incompatible con la vida, se presenta en 1:50,000 predominando en los varones. El recién nacido no puede respirar ni producir llanto audible. El US prenatal suele identificar distensión pulmonar con aplanamiento de los diafragmas por el acúmulo de líquido en el árbol bronquial, sin embargo si se acompaña de una fístula traqueo-esofágica (FTE), pueden mejorar brevemente con la intubación del esófago y los pulmones no se distienden porque el líquido escapa a través de ella hacia el tubo digestivo. Hasta el momento es una malformación mortal, con casos esporádicos de sobrevida, en los cuales se ha logrado algún tipo de reconstrucción con el esófago como sustituto del tubo traqueal.

La *traqueo-bronco malasia* (Gr. *malakia* = ablandamiento de un tejido) es la causa más común de colapso de la vía aérea con oclusión de la misma, lo que le hace un problema grave y de difícil manejo; afortunadamente es autolimitada en la mayoría de los casos y con tendencia a evolucionar bien y resolverse en un par de años. Sin embargo algunos bebés presentan insuficiencia respiratoria grave y requieren asistencia ventilatoria prolongada, ya que no podrán respirar por sí mismos durante mucho tiempo. La mayoría de las veces concurren otras anomalías congénitas como atresia esofágica con FTE. También de forma secundaria, no congénita, se puede deber a compresión extrínseca por causas vasculares, cardíacas, masas ocupativas, infección, intubación prolongada, condrodisplasias o secuelas de trauma o de traqueoplastia.

En los segmentos *malásicos* o reblandecidos, se encuentra una disminución en la cantidad, tamaño y grosor de las placas cartilagosas, seguramente por inmadurez en los casos considerados como primarios. En los secundarios, la compresión extrínseca, ocasiona hipoplasia, displasia o una deficiencia de la estructura cartilaginosa. La disminución del cartílago de las herraduras traqueales aumenta la anchura de la tráquea membranosa. La combinación de cartílagos más cortos y más débiles con tráquea membranosa más ancha, hace que se pierda la típica configuración en "D" del corte transversal, comprimiéndose la tráquea en el plano antero-posterior e incluso con fracturas de los cartílagos en tres o cuatro pedazos.

Aunque en algunos casos se manifiesta la dificultad respiratoria con tos y estridor espiratorio al nacimiento, en ocasiones empieza a manifestarse después de los dos meses de edad. El dato más aparatoso y serio son los "*ataques de muerte*" en los cuales los pacientes, durante la alimentación o unos minutos después, se ponen cianóticos, apnéicos, con pérdida del tono muscular, lo que quizá es ocasionado porque el paso del bolo alimenticio distiende al esófago que comprime por detrás al segmento reblandecido; si no se detiene la alimentación puede llegarse al paro respiratorio. También son muy frecuentes las infecciones porque las secreciones bronquiales se acumulan en los segmentos distales debido al colapso al final de la espiración y esto puede predisponer a neumonías de repetición.

En los casos graves que no mejoran, el manejo es especializado, sin embargo lo primero es asegurar la vía respiratoria y esto se ha hecho durante mucho tiempo con traqueotomía y colocación de tubos largos en la luz traqueal para que sirvan como

férula del segmento afectado. Actualmente esto se requiere entre el 12% y el 62% de los pacientes. La ventilación continua con presión positiva es el método muy efectivo para crear una “férula neumática” evitando el colapso de la vía aérea durante todo el ciclo respiratorio; hoy es sin duda, el tratamiento primario de elección. Se ha intentado la tracción de estructuras peritraqueales, que “jalen” a la tráquea y evitar con ello el colapso. También se han empleado fragmentos de costilla como material autólogo que actúe como férula de la vía aérea para prevenir el colapso y con el mismo objeto se ha recurrido otros materiales protésicos como el silástico o el polipropileno.

La estenosis traqueal y los anillos traqueales completos, de origen congénito, son alteraciones que ponen en peligro la vida. La ausencia de la membrana traqueal genera una estenosis parcial o generalizada, reduciendo el diámetro hasta en un 50%. En ocasiones, no sólo los anillos están casi o totalmente completos, sino unidos entre sí, generando una verdadera “manga traqueal cartilaginosa”. La anomalía puede ser generalizada, a manera de embudo o cursar con segmentos estenosados por verdaderos anillos traqueales en forma de “O”. Suelen acompañarse de otras malformaciones como anomalías pulmonares, hernias inguinales, ano imperforado, aplasia radial, mega uréteres, síndrome de Down, etc. Quizá la más importante, y que está presente en la mayoría de los casos, es de origen vascular, en la cual la estenosis distal de la tráquea está en relación con una arteria pulmonar izquierda aberrante también llamada “*cabestrillo de la arteria pulmonar*”, en la cual esta arteria se origina de la porción proximal de la arteria derecha y pasa por detrás de tráquea hacia el pulmón izquierdo; al así hacerlo, comprime al esófago y rara vez le obstruye. Se repite: la asociación entre los cabestrillos vasculares y los anillos traqueales completos es tan constante, que el descubrimiento de una, obliga a buscar a la otra.

Los datos clínicos dependen de la edad del niño, el grado de estenosis y los problemas asociados. Realmente lo largo de la estenosis no es tan importante como el grado de la misma aunque sea un solo segmento. Los niños se presentan con estridor, retracción costal, gran trabajo para respirar y “ataques de muerte”. Un dato característico es la *respiración de lavadora*, así denominada porque ocasiona un ruido bifásico húmedo debido a que las secreciones pasan por una zona de estenosis distal. La broncoscopia establece el diagnóstico al igual que la TAC.

El manejo de elección es la resección y reconstrucción de la vía aérea. Requiere de buena experiencia y no está exenta de riesgos, además de que siempre existe el peligro de obstrucción por secreciones en el postoperatorio. Algo más serio es que a medida que el niño se desarrolla, el sitio anastomosado no crece y se va “estrechando” relativamente al crecer los anillos vecinos al sitio. La zona operada tampoco lo hace debido a la interferencia del tejido de cicatrización en la pared membranosa. También se han diseñado traqueoplastias.

Las *hendiduras laringo-traqueales*, congénitas, se presentan en uno de cada 2000 nacimientos vivos. Los niños nacen con un llanto ronco, inhabilidad para manejar las secreciones, cianosis, ahogamiento, tos, estridor y neumonía recurrente. Hay varios tipos que van desde el más sencillo que es una hendidura aritenoides supraglótica, hasta la que se extiende a la carina traqueal y a veces hasta uno o

los dos bronquios. Realmente no hay muchos sitios que tengan experiencia en su manejo, actualmente se efectúan varios procedimientos endoscópicos para su tratamiento quirúrgico con técnicas ingeniosas para mantener la vía respiratoria y poder alimentar a los niños, sin embargo la morbimortalidad sigue siendo elevada.

Se llama *bronquio traqueal* al que se origina en la tráquea o que nace en el bronquio principal del lado afectado y se dirige hacia el territorio del lóbulo superior. Generalmente se desprende a unos dos cm por arriba de la carina y puede airear a todo el lóbulo o sólo al segmento apical. Es un poco más común en el lado derecho que en el izquierdo. La mayoría son asintomáticos, pero se deben sospechar en aquellos sujetos con neumonía recurrente en el lóbulo superior, atelectasias o bronquitis crónica. A veces coexisten con bronquiectasias, enfisema focal y malformaciones quísticas. La mayoría de los casos no requieren más que observación, sin embargo en algunas ocasiones los síntomas obligan a la resección del segmento involucrado.

La *fistula congénita entre el árbol biliar y el respiratorio*, es muy rara. El sitio de la comunicación casi siempre es la carina, pero en ocasiones es hacia los bronquios derecho o izquierdo. El problema se inicia con tos seguida de neumonía refractaria. Durante la broncoscopia se identifica líquido amarillento y por medio de la colangiografía retrógrada, se puede identificar la fistula con toda claridad. Se maneja quirúrgicamente con la resección del segmento intratorácico de la fistula y su cierre en la vía aérea.

Las *membranas traqueales* algunas veces son neonatales y otras son juveniles y se localizan casi siempre a la altura del cricoides o de la laringe en donde parecen ser más comunes. Se diagnostican y manejan con endoscopia empleando láser y a veces resecciones traqueales con anastomosis término terminales.

La *traqueo-broncomegalia*, (síndrome de Mounier-Kuhn), aunque parece ser de origen congénito, la mayoría de los enfermos presentan síntomas en la juventud y son más floridos en la edad adulta. Es bastante rara y se cree que sea originada por la ausencia de fibras elásticas y músculo liso. Se manifiesta por accesos de tos húmeda cada vez más productiva. Los diámetros del árbol traqueo-bronquial se incrementan, la traquearteria llega a tener más de 40 mm de diámetro, tendiendo al colapso y con algunos divertículos más o menos grandes.

Esófago.

Las alteraciones congénitas más serias del esófago, son las variantes de las atresias y la fistula traqueo-esofágica (FTE). La atresia esofágica (AE) es más común en varones y se presenta aproximadamente en 1 de 4000 nacimientos vivos. La más frecuente (85%-90%) es la compuesta de una AE proximal y una FTE distal. Entre el 5% y el 7% son AE puras o únicas y entre el 2% y 6% son FTE sin AE (en forma de H); muy ocasionalmente se encuentran algunas variantes. En la mitad de los casos se asocian otras anomalías, predominando las músculo-esqueléticas, anales y genito-urinarias. Algunas comunicaciones han insinuado que la exposición materna a dietilestilbestrol podría ser un factor predisponente.

La mayoría de las AE se pueden sospechar prenatalmente por su asociación con polihidramnios, el que a su vez ocasiona que sean productos prematuros. Se

debe pensar en ellas, cuando en un bebé no pasa la sonda oro o naso esofágica hacia el estómago, demostrándose por medio de US un fondo se saco esofágico y ausencia de la burbuja gástrica. En los casos de FTE distal el polihidramnios varía, pudiéndose asociar con hipoplasia pulmonar generada por el paso rápido del líquido amniótico pulmonar a través de la fístula distal, hacia el tubo digestivo. Los síntomas de AE/FTE se hacen evidentes después del nacimiento porque el bebé, no puede deglutir, babea o escupe, tose y se ahoga; en la placa simple de tórax, llama la atención la sonda enrollada en el fondo de saco y claro, si el estómago y el intestino tienen aire, éste proviene de una FTE, aunque a veces esto no sucede por la presencia de un tapón de moco. La FTE llega a producir cianosis y neumonía por aspiración. La fístula en H no se diagnostica fácilmente, ya que el bebé traga y la sonda pasa, sin embargo se presentan cuadros frecuentes de regurgitación. No es conveniente efectuar estudios con medio de contraste por el riesgo de aspiración, la broncoscopia es ideal para efectuar el diagnóstico, incluyendo desde luego la variante en H.

La prioridad del manejo es evitar la neumonitis y la aspiración; para ello es fundamental elevar la cabecera de la cama a 30°-45° y aspiración moderada del fondo de saco. El manejo definitivo es quirúrgico, se han reportado incluso, algunas reparaciones con técnicas de invasión mínima.

Pulmones.

Las *anomalías congénitas de los pulmones* suelen ser focales, dismórficas y arteriovenosas y son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los niños. Recordemos, que la formación del diafragma y del pulmón, a pesar de arrancar en dos senderos diferentes y provenir de dos primordios distintos, se deben considerar como procesos íntimamente interrelacionados. Por otro lado, el desarrollo del pulmón y el corazón, son tan dependientes entre sí, que algunas malformaciones cardíacas, impactan en el desarrollo de la vasculatura pulmonar.

Las *anomalías focales* incluyen al enfisema lobar congénito, la malformación adenomatoidea quística y las del intestino anterior, así como los secuestros pulmonares y la irrigación arterial sistémica anormal a los pulmones normales.

El *enfisema lobar congénito* (ELC), puede ser primario y secundario.

El *ELC primario* resulta de la sobreinflación progresiva, de un lóbulo pulmonar, a consecuencia de un mecanismo de válvula que permite, durante la inspiración la entrada de aire al lóbulo, pero que impide su salida en la espiración. Dentro de las patologías que generan esta lesión pulmonar, se encuentran, broncomalacia, bronco-estenosis, engrosamientos y pliegues mucosos, tabiques cartilagosos y desde luego atresia bronquial. Algunos se deben considerar como idiopáticos.

El *ELC secundario* se suele generar por la compresión extrínseca de un bronquio como lo hace en pacientes con lesiones congénitas del corazón, o una vía de vaciado muy crecida del ventrículo derecho, El mismo mecanismo puede resultar de un accidente totalmente ajeno al desarrollo embrionario, como sería la aspiración de un cuerpo extraño.

Dado que microscópicamente en los especímenes de éstas lesiones no siempre se encuentra destrucción alveolar, algunos autores sugieren no emplear el término enfisema, llamándole en su lugar “sobre inflación lobar congénita”; de hecho los alveolos están distendidos, pero intactos. Existe una variante de esta patología que se ha denominado *lóbulo polialveolar*, en la cual los alveolos son normales en tamaño o quizá pequeños, pero no en número, encontrándose aumentados de tres a cinco veces de lo considerado como normal, pero con las vías aéreas intactas. El lóbulo aumenta de volumen cuando los alveolos se inflan, siendo los más afectados los superiores y medios, los inferiores rara vez se comprometen (<1%). Al nacimiento, el lóbulo enfermo, dado que contiene líquido fetal, está distendido y es opaco a los RX, pero a medida que pasan las horas y días, se va vaciando de líquido a través del sistema traqueo-bronquial y los capilares. A medida que se va ventilando más, incrementa su diámetro a grado tal que puede llegar a herniarse a través de la línea media, comprimir a los lóbulos vecinos, deprimir al hemidiafragma ipsilateral y separar a las costillas, incluso llegando a desplazar a las estructuras mediastinales. Si son muy grandes y sintomáticos, deben intervenir, algunos pequeños se observan y al parecer con el tiempo disminuyen de tamaño, sin embargo, siempre quedará una zona de hipoperfusión.

La *malformación congénita adenomatoidea quística* (MCAQ), probablemente sea ocasionada por falla en el desarrollo bronco-alveolar normal, con serias alteraciones en el proceso de ramificación durante el desarrollo del pulmón, existiendo comunicación entre los quistes individuales con la MCAQ y el árbol traqueo-bronquial. Son raras, ocurren en uno de 30,000 embarazos. Se les ha clasificado en tres tipos. En la MCAQ I, cual hay uno o más quistes de apenas un poco más de 2 cm y que están rodeados de otros muchos más pequeños, todos cubiertos con epitelio columnar ciliado y paredes ricas en tejido elástico; son los más comunes (70%). La MCAQ II contiene quistes de hasta 2 cm de diámetro, cubiertos por epitelio cuboidal o epitelial columnar que se asemejan a bronquiolos dilatados; constituyen entre el 15% y el 20%, y están asociados a otras malformaciones como agenesia renal, secuestro pulmonar y problemas cardíacos. En la MCAQ III los quistes son menores de 0.5 cm y están cubiertos por epitelio cuboidal, son raros en el periodo posnatal y tienen muy mal pronóstico.

Se presentan por igual en los lóbulos superiores e inferiores, pero rara vez en el medio derecho. Antes sólo se hacía el diagnóstico en bebés con insuficiencia respiratoria en el período postnatal, pero actualmente se identifican en los US prenatales, a través de los cuales se puede constatar que no evolucionan o que aumentan de tamaño coincidiendo con polihidramnios materno o *hidrops fetal* no inmune, lo que tiene un pronóstico malísimo. Tardíamente, pueden ser hallazgos fortuitos, o estar asociados a cuadros respiratorios infecciosos. Su manejo es de controversia, en casos de neonatos con problemas respiratorios serios, deben ser manejados quirúrgicamente al igual que aquellos más viejos, con cuadros neumónicos de repetición. Además de infecciones, se han asociado con carcinoma bronco alveolar, blastoma pleuropulmonar, rabdomiosarcoma y carcinoma broncogénico.

Las *malformaciones bronco-pulmonares del intestino anterior* (MBPIA) son un grupo de problemas del desarrollo entre los que se incluyen los quistes por duplicación, que pueden crecer desde la faringe hasta el duodeno, los quistes neuroentéricos y broncogénicos, así como los secuestros pulmonares. Las MBPIA se pueden o no comunicar con el trayecto gastrointestinal o las vías respiratorias.

Los *quistes esofágicos por duplicación*, después de los del íleon, son los segundos más frecuentes de su clase. El 60% se localiza en el tercio distal, el 17% en el medio y el 23 % en el cuello. Entre más distal menos síntomas, así el cervical suele obstruir las vías aéreas superiores, como lo hace el del tercio medio cursando con tos, silbido, disnea e incluso obstrucción; en ocasiones se perforan a la vía aérea y ocasionan hemoptisis; a veces se identifican en el espacio pleural. Se describirán con detalle más adelante.

Los *quistes neur-entéricos* son las más raras de las MBPIA y se piensa que representan la persistencia de una conexión entre el canal espinal y el intestino primitivo anterior.

Los *quistes neuro-entéricos* probablemente se originen de una alteración en los brotes de la cara ventral del intestino primitivo anterior. Se suelen localizar en el mediastino o más frecuentemente dentro del parénquima pulmonar, sobre todo en el lado derecho, aunque ocasionalmente se describen en el cuello, pericardio o la cavidad abdominal. Cuando no están complicados, no se comunican con el aparato traqueo-bronquial. La mayor parte de los que se encuentran en el mediastino, lo hacen en el espacio inferior a la carina, los hilios pulmonares, o son paratraqueales de lado derecho. Aunque la mayoría de las veces son silenciosas y se identifican por accidente, cuando son sintomáticas, los niños se presentan con cuadros de insuficiencia respiratoria e incluso en algún adulto con problemas de embolia aérea durante un vuelo o neumotórax espontáneo. En otras ocasiones se infectan, sobretodo en niños un poco más grandes. La mayoría de estas lesiones están llenas de un líquido seroso o proteináceo que da la impresión radiológica de tratarse de una masa de tejido blando. La compresión de una vía aérea, si actúa como un mecanismo de válvula que atrapa el aire, resulta en inflado del lóbulo adyacente o bien genera atelectasia lobar por oclusión. También se llegan a identificar radiológicamente, calcificaciones periféricas o una estratificación de líquido, como la ya descrita “leche de calcio”; en ocasiones se aprecia como una masa sólida.

Están recubiertos de un epitelio de tipo bronquial y el tejido de la pared contiene cartílago. Además de la infección, algunas de sus complicaciones son la hemorragia, la erosión a estructuras vecinas y la posibilidad del desarrollo de una lesión maligna dentro de sus paredes como rhabdomyosarcoma, blastoma primario, carcinoma anaplásico, leiomyosarcoma y adenocarcinoma. Salvo que exista alguna complicación formal su manejo es quirúrgico.

Se llama *secuestro pulmonar* al segmento de parénquima pulmonar que recibe su irrigación de la circulación sistémica y no se comunica con el árbol traqueobronquial, en consecuencia, se trata de una patología rara que consiste en una masa no funcionante de tejido pulmonar. Se han descrito las variedades extra e intralobular de acuerdo a su localización dentro o fuera del pulmón normal.

El *secuestro pulmonar extralobular* (SPEL) constituye el 25% de los casos y se caracteriza porque el segmento de tejido pulmonar separado está envuelto en su propia pleura. Habitualmente se le encuentra en el seno costo diafragmático izquierdo, pero también se le suele hallar en el mediastino, pericardio y dentro o por debajo del diafragma. La mayoría de las veces su irrigación proviene de la aorta torácica o abdominal, pero entre el 10% y el 15% lo hace de arterias de menos calibre como el tronco celíaco o sus ramas o las arterias subclavias o intercostales. El 80% drena su sangre venosa a la circulación sistémica ya sea por medio del sistema de las ácigos o hacia la vena cava inferior. El 20% restante lo hace a la circulación pulmonar. Se diagnostican a edad temprana y el 50% se asocian a otras malformaciones congénitas, sobretudo cardiovascular, hernias diafragmáticas y MCAQ II. Los niños requieren atención médica por los problemas de la malformación asociada, que ocasiona dificultad respiratoria o problemas para alimentarse, por lo que en esos casos, el secuestro suele ser un hallazgo accidental. Desde el punto de vista histopatológico se parece al tejido pulmonar normal, solo que existe dilatación y tortuosidad de los bronquiolos, los conductos alveolares y los alveolos. No tienen aire en su interior a menos que se comuniquen con el intestino primitivo anterior.

El *secuestro pulmonar intralobular* (SPIL), igualmente se trata de una fracción de tejido pulmonar, pero éste comparte su recubrimiento pleural visceral con el tejido pulmonar normal. Es más frecuente (75%) y casi siempre se localiza en la porción posteroinferior de los lóbulos inferiores, recibiendo su irrigación de la aorta torácica o abdominal superior. Su sangre venosa drena a la aurícula *izquierda* a través el sistema de la vena pulmonar. Casi siempre se descubren en niños mayores y adultos, los que se estudian por cuadros repetitivos de neumonía o hemoptisis. Entre el 6% y el 12% de los casos se asocian a otras malformaciones congénitas. Su parénquima es fibroso y consolidado, con quistes pequeños, llenos de una material fluido, a veces gelatinoso o en ocasiones francamente purulento, encontrándose focos de neumonía aguda o infección por hongos. Solo están aireados si existe un bronquio adyacente o tiene comunicación con el intestino anterior; generalmente están pegados a las estructuras vecinas. También se identifican bronquiectasias, áreas de atelectasia, cavitación y formaciones de quistes.

Aunque existe alguna controversia sobre la causa embriológica, de éstos secuestros, en general se acepta que el SPIL se genera de un brote pulmonar supernumerario del intestino primitivo anterior, de ahí el porque pueda persistir una conexión que le comunique con el tubo o trayecto gastrointestinal. Sin embargo dado que el SPIL se descubre más en niños mayores o personas adultas cuando se estudian por presentarse cuadros repetidos de neumonía, genera la duda sobre si se deben más a infecciones crónicas en segmentos pulmonares con oclusión bronquial, que desarrollan una circulación sistémica “parásita”. Esto podría ser cierto, pero a medida que han progresado los recursos tecnológicos y se han extendido los servicios de salud, ahora se diagnostican a edades más tempranas y algunos casos se han descrito de comunicación con el tubo o trayecto gastrointestinal.

El US y el Doppler, son técnicas no invasivas de gran ayuda para estudiar y clasificar a estos casos, incluso desde el periodo prenatal.

El manejo es quirúrgico, algunos grupos han empleado, como un complemento, la embolización de los vasos que les nutren.

Dentro de esta patología, se incluye un grupo "*híbrido*" que coexiste hasta en el 50% de los casos, con MCAQ sobre todo la tipo II. Seguramente esto se debe a que ambas patologías, el SP y la MCAQ son parte de un mismo problema, con espectros diferentes de malformaciones congénitas; en ello tienen experiencia los patólogos lo que finalmente tienen la última palabra; la clave está en la irrigación vascular. La historia natural de estas lesiones depende indudablemente de su tamaño y del efecto de masa que interfiere con los procesos fisiológicos.

A pesar de que la *irrigación arterial anormal sistémica* se reconoce para las variedades de secuestro pulmonar, las lesiones híbridas de la MCAQ y el síndrome de la cimitarra, se identifican como más raras por la presencia de vasos llevando sangre arterial sistémica para irrigar tejido pulmonar normal, en ausencia de las anteriores. Los enfermos pueden estar asintomáticos o cursar con insuficiencia cardíaca secundaria a el puenteo izquierda-izquierda, hemoptisis o ser estudiados por un soplo cardíaco. Se piensa que esta anomalía se origina por la persistencia de una conexión embrionaria entre la aorta y el parénquima pulmonar. Los segmentos más afectados son los del lóbulo inferior izquierdo. El drenaje se hace hacia la vena pulmonar inferior y mantienen un árbol traqueobronquial normal. El vaso anormal se ve como una opacidad serpenteante y la arteria pulmonar es casi siempre pequeña. En general se puede manejar conservadoramente a menos que exista sobrecarga izquierda en cuyo caso lo procedente es la segmentectomía o la lobectomía.

Las *anomalías dismórficas de los pulmones* integran el llamado complejo de hipoplasia-agenesia pulmonar (CHAP), integrado por las diversas manifestaciones de alteración embriológica del pulmón entero. Estas pueden ser la agenesia, con la ausencia total del pulmón y los bronquios; la aplasia, con ausencia total del pulmón pero un bronquio principal rudimentario o la hipoplasia, con hipoplasia bronquial asociada a más o menos tejido pulmonar. En las dos primeras, la arteria pulmonar ipsilateral se encuentra ausente.

La *agenesia* y la *hipoplasia* unilateral pueden ser indistintamente derecha o izquierda y sin preferencia sexual; cuando es bilateral, obviamente es fatal. No es raro que se asocien a otros defectos ipsilaterales de la cara y los oídos, así como ser un componente de complejos que incluyen anomalías óseas, defectos cardiovasculares, malformaciones ano-rectales, atresia esofágica, fistula traqueo-esofágica y problemas genito-urinarios.

Cuando la agenesia-hipoplasia no se asocia a otra malformación, la mayoría de las veces pasa desapercibida, sin embargo algunos niños presentan insuficiencia respiratoria e infecciones pulmonares de repetición. En las placas de RX se encuentra opacificación del hemitórax afectado con desplazamiento ipsilateral del corazón y mediastino, elevación del hemi diafragma del lado afectado y herniación del pulmón hiperinflado del lado sano. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con atelectasia pulmonar, fibrotórax y aspiración de un cuerpo extraño; las de RX son imágenes muy semejantes a las que presentan los enfermos sometidos a neumonectomía. En ocasiones hay derrame ipsilateral. La TAC y la RNM permiten

diferenciar entre la agenesia y la aplasia. En todos se deben excluir o demostrar las otras alteraciones congénitas que se han asociado al problema.

En la *hipoplasia* pulmonar existe una variante en el número y el tamaño de las vías aéreas y los alveolos, pudiendo ser uni o bilateral y primaria o secundaria a otros problemas, lo que constituye la mayoría de los casos.

Para que los pulmones se desarrollen normalmente, se requiere de una caja torácica razonable, movimientos respiratorios normales y suficiente líquido para que el pulmón en desarrollo se vaya distendiendo. Cualquier disminución en la capacidad del hemitórax, como sucedería en caso de una masa intratorácica, ocasiona compresión del pulmón que crece; si es tan grande que desplace al mediastino y al corazón, el pulmón contralateral también se comprime y también se hace hipoplásico. En las displasias del esqueleto del tórax, existe hipoplasia bilateral. El oligohidramnios ocasiona compresión de la caja torácica y reducción del líquido intrapulmonar, de hecho entre el 9% y el 28% de los casos, tienen como antecedente la ruptura prematura de las membranas durante el segundo trimestre.

Radiológicamente los pulmones afectados se ven pequeños y con poco aire, el hemidiafragma está elevado y la caja torácica presenta una configuración en forma de campana. Cuando es primaria, unilateral y grave, se confunde con la agenesia y la aplasia.

La ***ausencia de la arteria pulmonar*** unilateral y congénita, es rara y aunque existen casos únicos, la mayoría de las veces están asociadas a otras malformaciones cardiovasculares predominadas a sus síntomas, aunque en los casos aislados, también se encuentran datos como neumonías de repetición, intolerancia al ejercicio y hemoptisis. Habitualmente sólo la porción proximal del vaso es lo que está ausente, por lo que se puede establecer circulación vicariante por medio de los vasos pulmonares distales con las arterias intercostales, bronquiales y hasta directamente con la aorta en los casos inferiores. Radiológicamente el pulmón del lado afectado está hipoplásico, con una sombra hiliar pequeña o ausente; periféricamente el pulmón tiene poca circulación (oligémico), pero se puede apreciar la circulación colateral. Cuando el flujo está bien establecido, se identifican las muescas en las costillas lo que evidencia lo prominente de la circulación colateral a partir de estos vasos. El arco aórtico generalmente se encuentra en el lado opuesto a la arteria pulmonar ausente.

El complejo agenesia-aplasia lobular (CAAL) incluye la ausencia o la hipoplasia de uno o más lóbulos pulmonares y afecta principalmente al lóbulo superior del pulmón derecho, la anatomía venosa siempre es normal, la circulación arterial colateral se origina de la aorta torácica o abdominal; no es ocasional el que se identifique un diafragma accesorio. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero llegan a presentar disnea durante el ejercicio.

Hay una variante en la que una vena pulmonar ipsilateral anómala que proviene del pulmón afectado, drena en la aurícula izquierda; lógicamente no hay cortocircuito izquierda derecha, ya que la vena se abre en donde debe.

Las *malformaciones arterio venosas* pulmonares son una comunicación anormal entre las ramas de la arteria y la vena pulmonar, ocasionadas seguramente, por la falla en la formación del lecho capilar, persistiendo las comunicaciones

arteriovenosas primitivas; generalmente se trata de una sola arteria que drena en una sola vena, aunque a veces está alimentada por múltiples vasos arteriales que se vacían en varias venas. Son asintomáticas en la mayoría de los niños, pero llegan a hacerse evidentes entre la tercera y la cuarta década de la vida, caracterizándose por disnea durante el ejercicio y cianosis central o periférica, acompañada de dedos en palillo de tambor. Siempre hay que tener en cuenta esta posibilidad en portadores de telangiectasias hereditarias.

Enfermedades generales del árbol traqueo-bronquial y pulmones.

“Sería vano, esperar un gran progreso en las ciencias, por acumulación e injerto de las cosas nuevas en lo viejo; es preciso recomenzar el edificio desde lo más hondo de sus cimientos, si no queremos estar dando vueltas sin fin en un círculo cerrado, con progreso exiguo y casi desdeñable” F. Bacon

Árbol traqueo-bronquial (ATB).

Como es fácil de entender, las repercusiones de un padecimiento de la tráquea cervical, no sólo son un problema local, sino que con facilidad repercute en un compromiso ventilatorio que le puede costar la vida al enfermo, de ahí lo ya mencionado anteriormente, en el sentido de que el clínico, al atender por primera vez a un paciente, debe tomar nota de las características de su ventilación, ya que quizá su primer intervención, por ejemplo en la sala de urgencias, será tener que asegurar la permeabilidad de la vía aérea. Obviamente, toda la patología traqueo-bronquial tiene que ver con la suficiencia o insuficiencia del diámetro de las vías aéreas; la lesión alta, desde la glotis hasta la carina, siempre estará asociada al posible ahogamiento; a partir de la bifurcación traqueal, el problema es menos serio, aunque evidentemente deberá establecerse el diagnóstico preciso y ofrecer el manejo adecuado. Actualmente con el advenimiento de la TAC helico/espinal, es posible efectuar la valoración no invasiva de las vías respiratorias, particularmente de la tráquea y los bronquios en lo que se ha llamado la *traqueo-broncoscopia virtual*, mediante la cual se pueden estudiar también los bronquios hasta de tercero y cuarto orden, por lo que éste es un excelente recurso, incluso en casos en los que la endoscopia completa no se puede efectuar por un bloqueo de las vías aéreas, no se diga para seguimiento periódico, ya que elimina la necesidad de broncotraqueoscopia de repetición, la que por sí misma tiene algunos riesgos al tratarse de un procedimiento invasivo. El clínico solicita, como el primer estudio casi de rutina, la placa de tórax tradicional, sin embargo este no permite valorar bien a la tráquea cervical, da muy poca información de la intratorácica, y bastante escasa en relación a los bronquios principales.

Obstrucción.

La tráquea (Gr. *Tracheia* = arteria) tiene un diámetro interno promedio de 2.5 cm. El espacio subglótico, es un área de 5 mm inferior a las cuerdas vocales que se extiende hasta la superficie inferior del cartílago cricoides.

Aunque de diferente origen, todas las enfermedades de la traquearteria, pueden obstruirla progresivamente, pero en ocasiones, la forma intempestiva es lo que permite reconocer una lesión de larga evolución. Algunas masas extratraqueales la pueden comprimir extrínsecamente y, no es raro, que sea una secuela de la reparación de heridas traumáticas o quirúrgicas. Desde luego, la forma más aguda y frecuentemente mortal es la ocasionada por un cuerpo extraño que se impacta.

Las manifestaciones clínicas, incluyen disnea de posición o relacionada al ejercicio, tos, resuello difícil o silbilancias, molestia torácica, estridor y hemoptisis. La severidad de las mismas, depende del grado de obstrucción; así la disnea de esfuerzo se presenta cuando se alcanzan los 8 mm y el estridor en reposo ocurre a los 5 de diámetro.

La tos, es un síntoma casi universal en estos casos y el silbido, puede ser local/difuso, inspiratorio/espiratorio o episódico/crónico.

Siempre, hay que tener una mente abierta en los casos de problemas respiratorios, que no mejoran a pesar de manejo bien llevado, no debe confiarse únicamente en la radiología convencional del tórax, es recomendable recurrir oportunamente a la TAC y la RNM y en su caso a los estudios endoscópicos, con lo que en general se permite efectuar el diagnóstico adecuado de manera oportuna.

Es conveniente recordar que los niños son particularmente susceptibles a este tipo de problema ya que el diámetro de sus vías aéreas es más reducido, pudiéndose bloquear fácilmente por secreciones, edema o cuerpos extraños.

La obstrucción aguda es dramática y puede ser fatal sobre todo en casos de cuerpos extraños, trauma, infección y reacciones alérgicas. La subaguda, suele ser por compresión extrínseca o por estenosis adquirida por intubación endotraqueal prolongada, trauma, quemadura por inhalación, enfermedades sistémicas, traqueitis osteodisplástica y tumores (benignos y malignos).

La inhalación de *cuerpos extraños* se manifiesta de inicio por una triada muy típica caracterizada por tos de inicio súbito, resuello difícil o silbilancia y disminución de la entrada de aire. El cuadro de angustia es típico. No es raro que esto dure sólo unos segundos y que a veces desaparezca del todo, generando la falsa idea de haber sido tragado o en su caso expulsado. La mayoría de los pacientes son niños y en hasta en el 46% de ellos, no existe ningún antecedente de haber deglutido o “perdido” algún objeto, lo que ocasiona que los pacientes lleguen a tratamiento de problemas pulmonares y no en la fase aguda de atragantamiento. Para que llegue a la tráquea, tendrá que haber vencido la resistencia de la faringe y lógicamente ser de un diámetro menor al del cartílago cricoides (Gr. *krikos* = anillo, en forma de), una vez dentro de la tráquea, a menos que exista una estenosis previa, podrá deslizarse con cierta facilidad más allá de la carina, hacia los bronquios, comprometiendo con más frecuencia al derecho por las razones anatómicas ya señaladas. La gran mayoría se detienen ahí (70%), aunque hasta en el 30% se embeben en un bronquio secundario, en donde son más difíciles de diagnosticar. Entre el 5% y el 8% de los casos, tienen dos o más cuerpos extraños; predominando los de naturaleza orgánica, y entre ellos . . . los cacahuates. Los hay desde luego de muchos tipos, como las piezas de juegos de plástico (Lego), alfileres de seguridad prótesis dentarias y en los últimos años hasta ¡bolsitas con cocaína! En ocasiones, el cuadro agudo

alarma, pero en cuanto el objeto desciende, la mejoría es tal, que se piensa que se terminó el problema. La mayoría de las veces, no son de material radio opaco por lo que las placas tempranas y convencionales de RX no demuestran alteración. Con alguna frecuencia, los enfermos y en el caso de los niños, los papás, piensan que el paciente es portador de asma ya que la disnea y la respiración sibilante son muy semejantes, incluso existen reportes de pacientes que han recibido tratamiento a base de esteroides, bronco dilatadores y antibióticos; algunos hasta han sido tratados como tuberculosos por más de seis meses. En otras ocasiones en las que el cuadro "bronquial" se acompaña de fiebre, se proponen diagnósticos por demás raros.

La posibilidad de cuerpo extraño, debe sospecharse en pacientes con los datos mencionados y con placas de tórax en las cuales se demuestra pérdida de volumen pulmonar, desplazamiento mediastinal, hiperinflación del pulmón normal y atelectasias en el afectado. La gamagrafía, por inhalación con tecnecio 99, demuestra hipofunción del lado dañado; la TAC es un buen curso, aunque no siempre es determinante de la naturaleza, ya que se identifica más como una masa endobronquial. La RNM podría identificar la grasa de los cacahuates; finalmente la endoscopia no sólo lo confirma sino que permite en la mayoría de los casos, el tratamiento. En los de larga evolución, se presentan, en la zona distal al bloqueo, atelectasias y bronquiectasias, pudiendo aparecer abscesos, neumonía crónica, estenosis bronquial empiema y formación de fistulas, como sucede en los casos tardíos de obstrucciones bronquiales de larga evolución, por otras causas.

La obstrucción, por *trauma* laringo-traqueal, es la segunda causa de muerte relacionada al trauma de la cabeza y el cuello. Basta un golpe moderado para producir edema tisular, hematoma y laceraciones mucosas, sin embargo las ocasionadas por trauma cerrado son relativamente raras (1.2%) y lo son sólo en el 10.2% de las penetrantes de cuello.

Las heridas más comunes resultan en pérdida parcial o total de la continuidad traqueal. Las fracturas laringo-cricoides, ocasionan bloqueo incompleto y los hematomas masivos, resultantes de las lesiones de los grandes vasos cervicales llega a ocasionar compresión extrínseca. Un cuarto elemento, que agrava las condiciones locales, son las lesiones de la columna cervical que producen apnea y daño neurogénico. La perforación concomitante del esófago, es un factor que complica y ensombrece el pronóstico.

Las heridas penetrantes son más evidentes aunque algunas pueden pasar desapercibidas, sobre todo en los momentos de gran inestabilidad hemodinámica, que al requerir de medidas rápidas, suelen desviar la atención del médico tratante. Los traumas contusos en el cuello pueden ocasionar lesión traqueal por la aplicación directa de la fuerza agresora como un golpe durante un asalto, al practicar deporte o ahorcamiento. Las heridas por desaceleración ocasionan arrancamientos de estructuras fijas como sucede sobre el cricoides o en la vecindad de la carina. Otras lesiones se originan por estiramiento del ATB o machacamiento de la trapea entre el esternón y los cuerpos vertebrales, lo que resulta en fracturas de los anillos y desgarramiento mucoso. El aumento súbito de la presión e intraluminal por aplastamiento de la caja torácica con la glotis cerrada resulta en desgarramiento lineal de la membrana traqueal.

La exploración meticulosa del cuello es el recurso más confiable para detectar estas heridas. Como ya se señaló el escape de aire a través de una herida abierta es patognomónico. Otros datos son enfisema subcutáneo, disnea, hemoptisis, disfonía (desde ronquera hasta afonía), estridor, tos y hemoptisis. La crepitación subcutánea a la palpación o al movilizar la tráquea y/o la laringe es un dato de gran valor y no debe menospreciarse. La TAC permite identificar la alteración del contorno traqueal y la endoscopia suele confirmar el diagnóstico. El pulmón distal a la lesión llega a estar atelectásico, sobre todo si la lesión es total.

Hasta el 79 % de los pacientes con lesiones contusas requieren de aseguramiento de la vía aérea, en contraste con el 46% de los que presentan heridas penetrantes de cuello. La introducción a ciegas de tubos endotraqueales y por personal no especializado es muy riesgosa.

La complicación tardía más temida, es la estenosis, la cual puede darse aún en sitios lesionados que pasaron desapercibidos durante el cuadro agudo. Primero aparece tejido de granulación y después tejido fibroso. Como en otras estructuras tubulares del organismo, va evolucionando lentamente y en ocasiones se requiere de un cuadro infeccioso agudo para que se detecte. Es necesaria la vigilancia y cuando se requiera, dilataciones por endoscopia; empleo de laser y en casos muy serios deberá plantearse la necesidad de resección de la zona estrecha.

La *ruptura traqueo bronquial accidental* (¿iatrogénica?) es una complicación seria y grave de la intubación endotraqueal. A diferencia de las de origen traumático, que suelen ser de bordes irregulares y extenderse hacia los bronquios principales, éstas se caracterizan por la avulsión de la unión de la membrana traqueal con los cartílagos, sólo rara vez comprometen algún bronquio. Pueden presentarse aún en situaciones en donde la intubación se efectúa sin problemas que pudieran haber requerido el empleo de guías. No se conoce el mecanismo exacto, aunque se acepta que lo más probable es que la punta de la cánula endotraqueal se atore en un pliegue de la de por sí flácida, pared posterior de la traquea.

Los síntomas típicos son neumotórax, neumomediastino, hemorragia traqueobronquial, enfisema subcutáneo, disnea y tardíamente, leucocitosis fiebre y dolor retroesternal.

Llegan a poner en peligro la vida de los enfermos, ya que no es excepcional la aparición de neumotórax a tensión y enfisema mediastinal masivo. El prolapso de la pared esofágica hacia la luz traqueal es causa frecuente de ahogamiento; la mediastinitis y la sepsis suelen ser complicaciones tardías de las lesiones que no se detectan.

Aunque tradicionalmente se ha recomendado la reparación quirúrgica, actualmente, hay evidencia de que el manejo conservador en algunos casos, en los que no hay mediastinitis, alteración hemodinámica, neumomediastino ni perforación esofágica, da mejores resultados que las intervenciones.

El *desgarre traqueal no traumático* es relativamente raro. Se presenta en adultos que en su mayoría (97%) tienen el antecedente de ser fumadores. La generalidad de los casos se asocian a radioterapia por patología maligna, algunas incluso aparecen varios meses después de haber terminado el tratamiento; otros casos se atribuyen a traqueo-bronquitis ulcerativa ocasionada por *Aspergillus fumigatus*, como sucede

en enfermos con trasplante pulmonar. En varios pacientes se ha considerado como complicación de procedimientos quirúrgicos, tales como tiroidectomía, desbridación por mediastinitis necrosante descendente (*Streptococcus milleri*), o después de laringo-esofagotomía. La lesión habitualmente es menor de 3 cm y está, en promedio, dos cm por arriba de la carina. La endoscopia demuestra destrucción de uno o más cartílagos; algunas están abiertas hacia el mediastino y otras se encuentran selladas. Casi todas afectan a la tráquea fibrocartilaginosa, excepcionalmente comprometen a la membrana posterior.

Las muestras histológicas se caracterizan por la necrosis tisular y en los manejados con radioterapia, por vasculopatía postradiación. Los recursos disponibles para su tratamiento, son la colocación de férulas o el manejo quirúrgico, cada caso es especial y existe en general poca experiencia en su manejo, ya que afortunadamente es una complicación poco frecuente.

Las quemaduras por inhalación, del epitelio de las vías aéreas suelen ser de origen químico o térmico y se pueden diferenciar de acuerdo al nivel de compromiso de las vías aéreas, en superiores e inferiores.

Las que afectan a las vías superiores se caracterizan por ronquera, estridor y el edema o esfacelo mucoso de la faringe; se identifican partículas de carbón y es muy típica la tos productiva de esputo carbonáceo. Se deben sospechar en todos los enfermos que tengan quemaduras de más del 70% de superficie corporal, sobretodo en aquellos con achicharramiento de las cejas, pestañas y vellos nasales. La abundante secreción, puede llegar a obstruir las vías aéreas y ocasionar atelectasias. Si se presentan datos de edema laríngeo, como son ronquera severa, tos excesiva e incoercible y/o estridor, se debe pensar en la necesidad de intubación urgente.

Las quemaduras directas, por debajo de la laringe, son más raras ya que el aire húmedo de la vía aérea, no es un buen conductor de calor, se pueden confirmar con la endoscopia, aunque en realidad esto no cambia el manejo. Queda claro que en la mayoría de los enfermos este tipo de problema, se asocia a otras quemaduras graves, que requieren administración de cantidades elevadas de soluciones, lo que sumado a las lesiones intrínsecas de las vías aéreas inferiores, predispone a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (IRA), el cual se asocia a neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* la que es una causa frecuente de sepsis.

Esto obliga, a considerar cuidadosamente si es conveniente o no intubar a los enfermos rutinariamente de manera "profiláctica", ya que no existe una evidencia clara de que sea útil, además de que hasta la fecha se sabe que la ventilación mecánica, ocasiona complicaciones en la pacientes con quemaduras extensas, con o sin lesión de las vías aéreas; de hecho, incluso no hay elementos para apoyar la traqueotomía ya que en sí misma tiene su propia morbilidad.

En conclusión, en estos momentos no se puede considerar como un procedimiento estándar la intubación endotraqueal o la traqueotomía y cada paciente deberá ser atendido de manera individual quedando en manos del clínico, la mejor opción de manejo para cada paciente en particular. Actualmente existen fármacos fragmentadores de moco y broncodilatadores que parecen ser muy eficaces, sobre todo sin las complicaciones de los procedimiento señalados. Los corticoides y el empleo profiláctico de antibióticos, no mejoran la situación. A veces se requiere

broncoscopia para extraer secreciones muy espesas además de tapones y/o moldes bronquiales de moco.

La intoxicación por monóxido de carbono, **no** se debe considerar como una *lesión* por inhalación, ya que en realidad es como el nombre lo dice, un *problema sistémico*, ocasionado por ese gas que ingresa al organismo través de la puerta de entrada pulmonar, sin que esto implique que deba existir lesión química o por calor en el árbol traqueo-bronquial. No hay que olvidar que el tratamiento en estos casos, es la administración de O₂ al 100%.

Actualmente, en todas partes del mundo, se emplean por las fuerzas de seguridad, *gases irritantes* y sustancias para el control de tumultos y asonadas, que incapacitan o son cáusticas. Es conveniente que el personal de los servicios de atención prehospitalaria y de las salas de urgencias de los hospitales, estén informados sobre los que se encuentran en su área de influencia, para estar capacitados en su manejo.

La *traqueotomía* es uno de los procedimientos que se efectúan más frecuentemente en la unidades de cuidados intensivos y la técnica abierta, fue la única opción hasta la introducción relativamente reciente de la técnica de Seldinger (1921-) que permite la introducción de la cánula con abordaje percutáneo. De hecho, cualquier lesión traqueal tiende a disminuir la luz de la estructura, aunque no necesariamente repercute funcionalmente, ya que esto sólo sucede cuando su diámetro original se reduce más allá del 50%. Sin duda la estenosis es la complicación más grave del procedimiento y llega a poner en peligro la vida del enfermo. Aunque no es muy frecuente, a medida que el paciente envejece, puede llegar a suceder y habrá que tenerla presente en cuadros de insuficiencia respiratoria severa que no se explique por otra causa; no hay que olvidar que en ocasiones los enfermos no recuerdan el procedimiento y muchos simplemente tienen una pequeña cicatriz pretraqueal. Parece ser que la estenosis resultante del procedimiento percutáneo, se presenta en promedio, antes que en las de técnica abierta, lo que podría deberse al hecho de que hasta en el 87% de los casos en los que se emplea esta técnica “no quirúrgica”, se acompañan de fracturas de uno o varios cartílagos traqueales mientras que en los de técnica abierta esto sólo sucede en el 1.7%. Además, por ser subglóticas, la reparación quirúrgica es más compleja.

Aunque la TAC y la RNM son útiles para identificar la localización y extensión de la estrechez, éstas no permiten la valoración de la mucosa distal al sitio del problema, por lo que no son útiles para determinar la longitud de la resección requerida para resolver el problema adecuadamente. El único recurso disponible para poder entender la gravedad y localización de la estrechura, es el empleo del broncoscopio rígido y las dilataciones.

La intubación endotraqueal prolongada también predispone a la estenosis y lo mismo hacen las férulas que supuestamente tienen como función evitar las retracciones, es más en los bordes superior e inferior, se genera mucho tejido de granulación, encontrándose en las lesiones gran cantidad de matriz extracelular y la expresión de muchos miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento tisular-βs

Las *traque-bronquitis agudas* (TBA) complican con frecuencia a las infecciones de las vías respiratorias en los niños y son una importante causa de morbi-mortalidad. Los adultos, sobretodo los ancianos, también son muy susceptibles.

El edema difuso de la tráquea es muy común en los menores con TBA y el cuadro se conoce comúnmente como **crup** o **garrotillo**. La mayoría de los casos en menores son ocasionados por los virus para-influenza.

La *traqueitis aguda bacteriana membranosa*, o crup pseudomembranoso o bacteriano, es menos frecuente y está ocasionada mayoritariamente por *Staphylococcus aureus* y en menor proporción por estreptococo alfa hemolítico, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarralis* y *Streptococcus pneumoniae*. Cursa con marcado ataque al estado general, fiebre elevada y disnea severa.

La *bronquiolitis* es la infección más común de las vías aéreas inferiores y es ocasionada por la gran inflamación, edema y necrosis de las células epiteliales, lo que ocasiona insuficiencia respiratoria con una muy abundante producción de moco, además del bronco espasmo. Se puede presentar en todas las edades, aunque en los niños mayores de 4 años y personas adultas en los que el diámetro de las vías aéreas es mayor, los problemas obstructivos son más aislados. En criaturas menores de 2 años, son mucho más graves. En ocasiones la aspiración de las vías aéreas no es suficiente y se requiere de intubación endotraqueal para poder efectuar un aseo meticuloso de las mismas, lográndose con ello, una mejoría espectacular.

La *traqueitis tuberculosa* es rara; la mayoría de las veces se asocia a lesiones pulmonares y el bacilo se suele aislar del esputo. Parece ser que los ganglios peribronquiales juegan un papel más importante en la diseminación de la infección hacia las vías aéreas, que el contacto con el esputo contaminado. Lo mismo sucede con la extensión por contigüidad de la infección a partir de los ganglios mediastinales. La necrosis y el edema suelen ser las responsables de la obstrucción en las etapas agudas ocasionando estrechez irregular de la luz y engrosamiento de la pared, combinada probablemente con alguna compresión extrínseca ya que los ganglios mediastinales están crecidos. En cuanto se inicia la fase de reparación, la fibrosis es la responsable de la estenosis, sin embargo, la pared está poco engrosada.

El *rinoescleroma* es una enfermedad infecciosa oportunista, crónica, progresiva y granulomatosa ocasionada por *Klebsiella rhinoscleromatis* y aunque afecta más a la nariz y los senos paranasales, también se llega a localizar en la nasofaringe, laringe, tráquea y bronquios. Suele confundirse con problemas inflamatorios y neoplásicos, incluyendo la lepra, paracoccidioidomicosis, sarcoidosis, carcinoma de células basales y granulomatosis de Wagener. Cursa con tres etapas críticas, una inicial llamada catarral que de inicio se muestra como una rinitis clara, que evoluciona hacia rinitis purulenta; otra granulomatosa o hipertrófica que se extiende hacia el resto del aparato respiratorio y por último la esclerótica, que se caracteriza por la esclerosis y fibrosis con formación de tejido de cicatrización y estenosis. Son características las células de Mickulicz (1850-1905) y los cuerpos de Russell (1852-1940). Los cultivos son de relativa utilidad ya que son positivos en menos del 70% de los casos. Se maneja con antibióticos como la ciprofloxacina, rifampicina, tetraciclinas y clindamicina. En ocasiones se requiere desbridación quirúrgica.

La *papilomatosis* traqueobronquial llega a pasar desapercibida por algún tiempo y no se piensa de primera intención en ella, al estudiar a los enfermos con los síntomas respiratorios. Queda claro además, que es extraordinariamente improbable que de entrada se pregunte a los padres, si han padecido papilomas venéreos (L. *venerëus* = perteneciente a Venus) y dado el caso, si el parto vaginal duró más de 10 hs. Hay que recordar que el nacimiento por cesárea, **no** protege contra la papilomatosis de las vías aéreas. Se presenta como nódulos múltiples, pequeños, blandos, no calcificados, tanto en la tráquea como los bronquios que al crecer originan masas grandes, confluentes y obstructivas.

La *hemoptisis catamenial* es una hemorragia pulmonar femenina, sincrónica con el periodo menstrual. Es rara y está asociada a la presencia de *tejido endometrial ectópico* en las vías aéreas centrales o en el parénquima pulmonar distal. Llega a ser un problema diagnóstico, primero porque no se sospecha, y después porque el sitio de hemorragia no se suele localizar con facilidad, ya que los recursos de imágenes son normales después de las reglas; igualmente el diagnóstico histológico, es difícil si las biopsias o los especímenes completos, no son obtenidos **antes** del periodo menstrual. Realmente debe ser primordialmente un diagnóstico clínico. La endoscopia puede ser de gran ayuda si se pueden ver al inicio del periodo, una o varias masas rojo-púrpuras o lesiones quísticas blanquecinas, que desaparecen al término de la hemorragia, quedando únicamente una cripta como dato de involución de la lesión. La TAC también es de utilidad si se programa para “los días” de la mujer. La combinación de ambas establece el diagnóstico; el manejo definitivo es la ablación endoscópica, pero el manejo inicial con progesterona o danazol, suele ser de utilidad para reafirmar la sospecha diagnóstica. La localización pulmonar es más problemática y generalmente se trata médicamente, concientes, de los riesgos a largo plazo de la administración de estos medicamentos.

La *sarcoidosis* compromete en el 90% de los casos, a los pulmones o a los ganglios linfáticos intratorácicos; también generan alteraciones cicatrizales y estrechamientos de las vías respiratorias, suele haber compresión de los bronquios por los ganglios afectados, así como granulomatosis endobronquial de las vías aéreas. Ocasionalmente se presenta como un estrechamiento aislado de la tráquea.

La *amiloidosis* pulmonar, puede ser aislada o concurrir con su presencia en varios órganos. La localización traqueo-bronquial es la más común en los casos pulmonares, presentándose como placas múltiples de la pared traqueo-bronquial o como masas localizadas que parecen tumores. Tiende a afectar a pacientes entre los 50 y los 60 años, pudiendo estar asintomáticos o presentarse con hemoptisis, tos, disnea, silbido, atelectasias pulmonares por compromiso bronquial e infecciones pulmonares de repetición; no es raro que se confunda con asma. La TAC orienta al diagnóstico, la broncoscopia le confirma y además permite la resección de nódulos de amiloide, los que se tiñen específicamente con rojo Congo. Las lesiones llegan a calcificarse. Se suelen manejar por endoscopia, pero en ocasiones hay que repetir el procedimiento, recurrir a una férula o a radiaciones. No está por demás complementar el manejo, con la administración de colchicina que retarda la síntesis, el depósito y la degradación del amiloide en los tejidos. En ocasiones se confunde con carcinoma endobronquial.

La *policondritis recurrente*, es un padecimiento raro, crónico y multisistémico, probablemente de origen autoinmune, que se caracteriza por episodios repetitivos de inflamación de los tejidos cartilagosos. El compromiso ATB, llega a ocasionar obstrucción respiratoria y puede ser fatal a pesar de tratamiento efectivo. Afecta más a mujeres (3:1) entre los 40 y los 60 años, aunque algunos otros grupos consideran que compromete por igual a ambos sexos y que sólo es más grave en el femenino. Altera a todos los cartílagos, incluyendo al elástico de los oídos y la nariz, al hialino de las articulaciones periféricas y al fibrocartilago. También se llega a presentar inflamación en los ojos, el oído interno, los vasos y el corazón. Precisamente el síntoma más característico es el dolor en el oído externo (91%) pero sin que moleste el lóbulo de la oreja, ya que éste carece de cartilago; el resto del pabellón auricular y el oído externo además de rojo está edematoso y es doloroso. La manifestación respiratoria se da con tos, disnea y sibilancias, cuando también se compromete la laringe, hay ronquera, afonía y ahogamiento, lo que al igual que en otras lesiones obstructivas, hace que a menudo se confunda con cuadros asmáticos. Otros datos, son artritis inflamatoria seronegativa no erosiva, condritis nasal, inflamación ocular y daño audiovestibular (sordera sensorineural, tinitus o vértigo). El compromiso laringo-traqueal es grave y sin duda un dato de muy mal pronóstico. La TAC y la RNM permiten identificar las lesiones laringo-traqueales y bronquiales, con disminución de la luz y engrosamiento de la pared. La biopsia muestra tinción basofílica de la matriz cartilaginosa, infiltración pericondral de células redondas y destrucción del cartilago que es reemplazado por tejido fibroso.

El tratamiento médico se establece a base de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides e inmunosupresores. El compromiso subglótico, requiere de la colocación de férulas y en algunos casos cirugía reconstructiva. Cuando el estrechamiento es muy extenso, se hace necesaria la ventilación continua con presión positiva.

La *traqueopatía osteoplástica*, es un padecimiento raro que se caracteriza por la presencia de muchos nódulos cartilagosos submucosos que pueden localizarse justo por debajo de la laringe, pero que realmente suele afectar a toda la tráquea y a las primeras porciones de los bronquios principales. Típicamente, la pared posterior y su mucosa están respetadas. No se sabe su etiología aunque se ha asociado a problemas inflamatorios crónicos y quizá exista alguna relación familiar; algún grupo le considera como un posible estadio terminal de la amiloidosis, sin embargo las lesiones no coinciden. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero la hemoptisis, infecciones respiratorias repetidas, tos y disnea, son datos comunes entre los pacientes que buscan atención médica. Al igual que en casi todas las patologías anteriores, también se confunde con asma.

La TAC muestra los nódulos proyectándose a la luz de la vía aérea; son de base ancha, calcificada, localizada en la mucosa e independiente de los anillos traqueales, dan la apariencia de un empedrado. Tienen tendencia a hacerse coalescentes y con ello a obstruir la luz y deformar la imagen de las vías aéreas. Son tan duros que en ocasiones cuesta trabajo poder hacer biopsias, demostrándose histológicamente en la submucosa, metaplasia cartilaginosa y hueso. La mucosa misma suele estar respetada o presentar metaplasia epitelial; raras veces atraviesan

a la mucosa algunas laminillas de hueso, que con el broncoscopio se ven como nódulos blanquecinos múltiples. La tráquea se vuelve tan dura que es casi imposible vencer con el instrumento, a las zonas de obstrucción.

El tratamiento debe individualizarse. Dado que son de evolución lenta, por lo menos de inicio deben observarse y efectuar valoración del diámetro de las vías aéreas cada seis meses. El manejo quirúrgico está indicado en casos de estenosis sintomática y dependerá del grado y la longitud de la estrechez, en ocasiones se tiene que abrir la tráquea en toda su longitud para insertar un tubo de silicón en T. No son útiles el empleo de laser o la resección instrumental de los nódulos.

La *granulomatosis de Wegener* llega a ocasionar daño irreversible en la tráquea y los bronquios y es el único sitio afectado por la enfermedad en hasta en el 55% de los pacientes que la padecen. La hemoptisis es un dato común en este padecimiento, pudiendo provenir de cavidades en el parénquima pulmonar, hemorragia alveolar, bronquiectasias y expectoración de sangre aspirada proveniente de las vías aéreas superiores. Por medio de la broncoscopia se identifica traqueo-bronquitis ulcerosa, con estenosis cicatrizales, mucosa “empedrada” y en ocasiones, pseudotumores con gran inflamación de la mucosa, lo que genera la fibrosis que será finalmente la responsable de la estenosis de las vías aéreas. La presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, orienta al diagnóstico, aunque hasta en el 20% de los casos limitados únicamente a las vías aéreas, no son detectables. La biopsia confirma la causa del problema.

En muchos casos, se forman pseudotumores inflamatorios que se asemejan a lesiones malignas, como lo hace la presentación polipoidea; en ocasiones proliferan tan rápido que ocasionan obstrucción aguda y muerte. La estenosis subglótica es muy frecuente y obviamente también pone en peligro la vida. Puede ser la primer manifestación del problema, o la última y la obstrucción resulta de la fibrosis que se genera por el proceso de curación más que por la inflamación aguda, lo que también sucede en el árbol traqueo-bronquial en donde se encuentran muchos segmentos estenosados; en estos casos, se debe hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn, sarcoidosis y el síndrome de Behçet, policondritis recurrente, traqueo-broncopatía osteocondrodisplásica, amiloidosis traqueo-bronquial y papilomatosis.

Médicamente se maneja con glucocorticoides sistémicos e intralesionales, antibióticos e inmunomoduladores. En relación a las vías aéreas, es útil el desbridado con laser y electro cauterio, así como dilataciones, inserción de férulas, laringo-traqueo plastia, resección con anastomosis de segmentos estenosados y traqueotomía.

La *enfermedad de Castleman* (1906-1982), también conocida como hiperplasia angio folicular linfoide, e hiperplasia gigante de nódulos linfoides, es un padecimiento linfoproliferativo muy raro que afecta al pulmón; rara vez obstruye las vías aéreas.

La *enfermedad de Crohn* ocasionalmente afecta a las vías aéreas, presentándose como traqueobronquitis, aunque es excepcional que sea la única localización, sumándose a algunas otras manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria, como la uveítis, epiescleritis, artritis periférica, colangitis esclerosante

primaria, hepatitis autoinmune, pioderma gangrenosa, eritema nodoso, pericarditis, etc. La endoscopia demuestra mucosa edematosa, nodular, blanquecina brillante, con un fondo eritematoso. Llega a ocasionar estenosis.

Muy ocasionalmente el *granuloma eosinofílico* que generalmente afecta al pulmón y que también es conocido como histiocitosis de las células de Langerhans, se presenta como un nódulo único que obstruye la tráquea.

La *estenosis idiopática progresiva subglótica*, es una enfermedad que parece afectar exclusivamente a mujeres. Se caracteriza por la presencia de tejido fibroso denso submucoso, con inflamación crónica. Aunque se le ha asociado a reflujo gastroesofágico, esto no se ha comprobado. Como en la mayoría de las lesiones de las vías aéreas, se presenta con disnea de esfuerzo, tos, silbido, estridor y hemoptisis. El diagnóstico es de exclusión y los recursos de imagen y exploración directa ayudan a ello. Es de difícil manejo, ya que tiende a recurrir a pesar de que se dilate frecuentemente o se efectúen incisiones con laser. En ocasiones se efectúa resección laringo-traqueal, laringo traqueo plastias o resección crico-traqueal. Es un problema serio, pero afortunadamente es raro. Se insiste en que de deben excluir otras causas, antes de establecer el diagnóstico definitivo.

Las *bronquiectasias* son relativamente raras, pero tienen el riesgo potencial de ocasionar una enfermedad muy debilitante, incluyendo infecciones pulmonares de repetición, tos productiva incapacitante, disnea y hemoptisis. Laënnec (1781-1826) señaló que . . . “Ésta enfermedad de los bronquios siempre es producida por un catarro crónico, o por otra enfermedad, caracterizada por ataques de tos violentos, repetitivos y prolongados”.

El término bronquiectasias (Gr. *Bronchos* = gargüero + L. *ectasis* = dilatación) se refiere a la dilatación crónica de los bronquios, y clínicamente se caracteriza por la expectoración de materia muco-purulenta fétida. Se trata de un padecimiento primario de los bronquios y los bronquiolos que tiene un *ciclo vicioso* de infección transmural e inflamación. Se considera, que ésta última ocasiona secreciones que no se pueden movilizar y que contienen gran cantidad de bacterias, lo que obstruye la luz y daña a las vías aéreas. La infección crónica se esconde en las criptas y las dilataciones de las vías aéreas distorsionadas y con ello se establece un ciclo autoperpetuado de *infección+ inflamación+daño bronquial*. De hecho el término se refiere a cambios patogénicos anatómicos e histológicos, en los que se encuentra el ya mencionado engrosamiento, la dilatación, la ectasia y la tortuosidad. La dilatación es realmente grotesca, llegando a ser hasta seis veces mayor que el diámetro normal, con paredes gruesas, distribuidas de manera irregular, las que alternan con estenosis que disminuyen la luz de la vía aérea. En las paredes engrosadas se encuentran más glándulas submucosas que las normales, depósitos abundantes de colágena y áreas con mayor vascularidad. En las piezas quirúrgicas y las muestras de autopsias, se hace evidente el mecanismo anormal que dificulta la remoción de las secreciones, ya que invariablemente se encuentra moco retenido y/o tapones mucosos, sin importar el diámetro del bronquio afectado. Esos tapones mucosos tienen abundantes neutrófilos y muchísima mucina. En las superficies epiteliales se aprecian cambios compatibles con bronquitis (infiltración intensa de neutrófilos y abundantes células caliciformes),

descamación y placas de metaplasia escamosa. Ya se mencionó, y se hace énfasis en ello, que los cambios estructurales del bronquio, ocasionan dificultad en la movilización de las secreciones, lo que representa un compromiso en la inmunidad innata; de ahí el por qué de lo difícil del control, la prevención y resolución de la infección. Sin duda, es de temer el ciclo autónomo, conformado por la infección e inflamación persistentes, que generan más daño estructural, con lo que se predispone a infecciones prolongadas, repitiéndose el ciclo de no atenderse eficaz y oportunamente.

Se pueden presentar dos formas de obstrucción, una local o focal y otra difusa. La primera, afecta un lóbulo o segmento pulmonar como sucede con los cuerpos extraños impactados, broncolitos o un tumor de crecimiento lento así como la compresión extrínseca del bronquio por un ganglio linfático, afectado por problemas granulomatosos tales como las infecciones por micobacterias y hongos, o el acodamiento y desplazamiento de un bronquio, después de la resección lobar, con disminución de su luz. En ellas, es típica la neumonía lobar recurrente o persistente y se resuelve por medio de la broncoscopia o la cirugía. La segunda, daña gran parte de los dos pulmones y a menudo cursa con otras patologías, como la sinusitis y el asma. Existen también bronquiectasias difusas, las que habitualmente están asociadas a problemas sistémicos como fibrosis quística, secuestro pulmonar, artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, SIDA, etc.

Como ya se mencionó, clínicamente todos los pacientes presentan tos húmeda crónica y productiva. El esputo se describe como mucoide, muco-purulento, espeso, pegajoso o viscoso. A menudo está teñido con estrías sanguinolentas o es hemoptisis profusa, que generalmente se origina por una erosión de la vía aérea ocasionada a su vez por infección aguda. En el 75% de los casos, la disnea y las sibilancias, son evidentes, algunos pacientes refieren dolor pleurítico, que puede deberse a la dilatación de un bronquio periférico o neumonitis distal, adyacente a la pleura visceral. La auscultación orienta al diagnóstico, cuando se percibe crepitación y respiración “silbante”. Antes del advenimiento de los antibióticos y en cuadros sin tratamiento, eran frecuentes los dedos en palillo de tambor, actualmente se ven en menos del 5% de los casos.

La TAC y la RNM, son los recursos de imagen preferidos. La endoscopia juega su papel, a menudo no sólo en el diagnóstico, sino el manejo, sobre todo en algunos casos de tipo focal.

Las bases para su tratamiento, incluyen la identificación oportuna de las exacerbaciones, para suprimir la carga bacteriana con la administración de antibióticos. También, es fundamental disminuir la respuesta inflamatoria, promover la higiene bronquial, controlar la hemorragia, atender las patologías asociadas y en su caso, remover los segmentos pulmonares muy dañados o aquellos que sean un nido de infección o sitio de hemorragia.

La *fibrosis quística* es una enfermedad autosómica recesiva, originada por mutaciones del llamado *gen de la fibrosis quística*, que se localiza en el cromosoma 7. Este padecimiento, a nivel pulmonar, se caracteriza por la secreción anormal de moco, infección bacteriana crónica e inflamación de la vía aérea. Actúa principalmente a nivel de las células ciliadas de las vías aéreas proximales y las células ciliadas de

las glándulas submucosas. De poderse manipular genéticamente, seguramente en el futuro este problema, será menos grave de lo que lo es actualmente.

El síndrome de *bronquiolitis obliterante* se manifiesta clínicamente con tos seca, disnea, sibilancias y obstrucción aérea progresiva. Histológicamente, se caracteriza por la lesión epitelial, inflamación mononuclear bronco-céntrica y fibrosis de las vías aéreas que llegan a medir menos de 2 mm de diámetro las cuales no tienen cartílago en sus paredes. Las lesiones evolucionan hacia la obliteración por tejido cicatrizial. En algunas ocasiones se llega a encontrar tejido de granulación intraluminal en los conductos alveolares o los mismos alvéolos, cuadro que se denomina "*bronquiolitis obliterante con neumonía organizada*" o neumonía criptogénica organizada, en estos casos, se asocia además de la tos y la disnea, fiebre. Su origen es oscuro, sin embargo, está asociada a enfermedades del tejido conectivo, inhalación de contaminantes e infecciones respiratorias, sin embargo un buen número se consideran idiopáticas. Es casi universal en los pulmones trasplantados, aunque en ellos varía de intensidad y algunos grupos sugieren que debería considerarse como una complicación del reflujo gastroesofágico (RGE). También se llega a complicar con infección por el virus del sarampión, considerándose que en estos casos participan los neutrófilos pulmonares, IL-8 y los linfocitos T CD8+.

La *panbronquiolitis difusa*, es también una enfermedad de las vías aéreas menores que cursa por enfermedad sinusoidal, tos húmeda productiva de abundante esputo purulento, sibilancias y disnea. Es frecuente en Japón, Corea y China, pero no es exclusiva de esos sitios. Se desconoce su etiología, aunque es posible que intervengan algunos aspectos genéticos, y probablemente ambientales o infecciosos (*Pseudomonas*); responden bien a los macrólidos.

Los pulmones.

Los pulmones pueden verse afectados por casi todas las formas de enfermedades genéticas y adquiridas, locales o sistémicas. El hecho de que estén dentro de una caja ósea y en una cavidad con presión negativa, daría la impresión de que son más inaccesibles al estudio. Sin embargo, existen magníficos recursos de imagen que ya se han mencionado y desde luego la biopsia, como en otras áreas de la economía, es la piedra angular del diagnóstico histopatológico. Ésta se puede efectuar por broncoscopia flexible y la toma de muestra parenquimatosa a través de la pared bronquial. Por medio de la toracotomía se obtienen muestras más grandes y actualmente es posible la toma de un buen espécimen, por la toracoscopia que es una técnica de invasión mínima. A ello se suma el estudio del esputo, del líquido pleural y del resultante del lavado bronquial.

Algo que no debe olvidarse, es el hecho de que el desarrollo pulmonar **no ha terminado** al momento del nacimiento; se continúa por varios de los años de la niñez. Muchos son los factores potencialmente dañinos para el pulmón inmaduro y dependiendo del momento en que suceda, el grado y la duración de la exposición a los mismos, será la gravedad del daño ocasionado.

En consecuencia, puede ser lesionado, tanto por problemas iniciales de la gestación, como por circunstancias postnatales. Entre la semana 16 y la 23, en el periodo canalicular, es muy susceptible a los esteroides, corio-amnioítis y a la

restricción del crecimiento intrauterino; después de la semana 23 y hasta la 32, se puede dañar por detención o retraso del desarrollo; además, actualmente, los recursos modernos de manejo que le salvan la vida a un recién nacido, por sí mismos pueden ser dañinos a largo plazo, como sucede con la administración de O₂. Más allá de la semana 32, en el período alveolar, el pulmón puede lesionarse por algunas medidas de soporte, como es el caso de la lesión inducida por ventiladores. Otros riesgos son el estrés oxidativo, las infecciones, la administración de esteroides, la sobrecarga pulmonar y los problemas nutricionales.

Las alteraciones persisten incluso hasta la adolescencia o la edad adulta temprana y en su conjunto se le conoce como *displasia bronco-pulmonar* (DBP) o enfermedad crónica pulmonar del prematuro. Muchos mejoran, pero la mayoría por lo menos hasta los tres años, aún tienen limitaciones funcionales con síntomas y signos semejantes al asma. Es posible que también predisponga a algunas enfermedades pulmonares crónicas del adulto y sufran infecciones de repetición las que incluso influyen en el desarrollo somático y el aprovechamiento escolar.

Esta DBP afecta hasta el 35% de los nacidos con muy bajo peso, es decir <1,500 gr. Se caracteriza por anomalías radiológicas, compromiso respiratorio y necesidad prolongada de oxígeno. Se origina en prematuros con deficiencia de surfactante, por la interacción compleja de la inflamación, lesión y reparaciones pulmonares, sobre todo cuando son sometidos a ventilación mecánica.

Las enfermedades respiratorias de los adultos, son causadas por muchos factores, muchos de los cuales tienen una interacción genético-ambiental. Como se señaló en las líneas precedentes, las anomalías genéticas pueden impactar en el desarrollo del pulmón fetal, en la maduración posnatal, así como en *el pulmón del adulto*, además de interferir en la reparación.

La *atelectasia* (Gr. *atelēs* = incompleto + *ektasis* = dilatación) se define como la ausencia del aire en un espacio que normalmente está lleno de él. Generalmente se refiere a lesiones pulmonares, aunque también se emplea para describir la ausencia de aire del oído medio. Se han propuesto varios mecanismos que originan o por lo menos favorecen su aparición, tales como son la compresión del tejido pulmonar, la absorción del aire alveolar o alteraciones en la función del surfactante.

Las *atelectasias por compresión*, se originan cuando la presión transmural que mantiene distendido al alveolo, se reduce de tal forma, que permite que este se colapse. Tal es el caso de pacientes bajo anestesia general, donde el diafragma está relajado y desplazado cefalicamente por lo que permite aumento de la presión pleural, sobre todo en las zonas declives de los pulmones. Igual sucede con cualquier compresión sobre el parénquima pulmonar, como por ejemplo, las atelectasias basales en la placa de tórax, que son un dato indirecto del absceso hepático amibiano grande.

Las *atelectasias por reabsorción* (gaseosas), se pueden originar por la oclusión completa de la luz bronquial (cuerpo extraño). De inicio, queda aire atrapado distalmente, pero la toma de gas por la sangre continúa, lo que lleva a su absorción y al colapso alveolar.

Las *atelectasias adhesivas* se ocasionan por una mala función del surfactante, lo que hace inestable al alveolo y favorece su colapso en múltiples zonas del pulmón,

es decir ocasiona un daño esparcido y difuso, ya que se trata de un problema de la estructura alveolar, caracterizado por falla en la producción de fosfolípidos, lípidos neutros y las apoproteínas *específicas* del surfactante a las que se les llama A, B, C y D. Ya se ha mencionado lo que sucede en los prematuros.

El método tradicional de evaluación objetiva, ha sido la placa de tórax. Los signos que se buscan son los relacionados con la pérdida de volumen. El dato más típico es el desplazamiento de la fisura interlobular; otros datos indirectos, son el crecimiento del diafragma y la desviación del mediastino *hacia* la zona comprometida. Un dato característico es la sobreinflación de los segmentos aireados vecinos al lóbulo afectado, apreciándose el segmento colapsado como una zona de opacidad irregular. Actualmente la TAC se ha vuelto el estudio de elección ya que permite medir los volúmenes totales y regionales, así como evaluar la distribución aérea. Algunos grupos consideran que el US podría ser de alguna utilidad.

Lo más importante es recordar que se trata de un problema reversible y claro, el pronóstico dependerá sobre todo de si el pulmón está o no lesionado. Para restaurar la aireación de la zona se debe recurrir a las medidas que eliminen la causa. Las de origen compresivo, obviamente podrán mejorar hasta que se elimine lo que les apachurra; las ocasionadas por obstrucción, se manejan resolviéndola, las esparcidas mejoran con fisioterapia, movilización temprana y obviamente el manejo de la patología asociada. De no resolverse inmediatamente, se complica con infección la que podría ocasionar fibrosis.

El *asma* (Gr. *asthma* = jadeante, sin resuello), es una enfermedad inflamatoria crónica, de las vías aéreas, en la cual participan muchas células, en particular *mastocitos*, *eosinófilos*, y *linfocitos T*. Los primeros tienen gránulos metacromáticos en su citoplasma, donde almacenan histamina y heparina. En los individuos susceptibles, la inflamación origina episodios de silbidos (sibilancias), disnea, restricción torácica y tos, sobre todo nocturnos, aunque suelen presentarse también al amanecer. Estos síntomas, generalmente se asocian con limitación más o menos acentuada del flujo aéreo, pero *que suele revertirse espontáneamente* o con ayuda de medicación específica. La inflamación también ocasiona una respuesta exagerada de las vías aéreas. En resumen, las características del asma son la obstrucción del flujo aéreo que es reversible y la respuesta bronquial exagerada.

Las biopsias bronquiales de los pacientes con asma muestran, como ya se describió, infiltración de las vías aéreas por células inflamatorias. Parece ser, que las citoquinas liberadas por los linfocitos y los macrófagos, intervienen en el movimiento de esas células hacia el sitio de la inflamación. Los mastocitos liberan también, por una estimulación regulada por IgE, proteasas y mediadores como la histamina; además actúan como reguladores de la inflamación produciendo citoquinas, las que a su vez promueven la infiltración y activación de los eosinófilos. Varios productos más de los mastocitos, inducen broncoconstricción y aumento en la secreción de moco.

Un hallazgo típico en el esputo y las muestras de lavado bronquial de estos pacientes, son la eosinofilia y la presencia de linfocitos T CD4+. También se encuentran engrosadas, la capa muscular de las vías aéreas y la membrana basal reticular la que también muestra alteración de su recubrimiento epitelial. En los

pacientes mayores, toda la pared bronquial está engrosada, lo que lo que sugiere “remodelación” de la misma y en consecuencia, daño irreversible.

Muchos padecimientos respiratorios, se confunden con asma y evidentemente esto en ocasiones hace que se retrase el diagnóstico de aquellas que requieren de tratamientos específicos para su atención. Entre estas últimas, se encuentra la obstrucción mecánica de las vías respiratorias, que de ser diagnosticadas correctamente, evitan su progresión hacia complicaciones serias e incluso la muerte. Otras con las que se confunde son la EPOC, la disfunción de las cuerdas vocales, la fibrosis quística y la insuficiencia cardiaca congestiva.

Merecen mención especial el reflujo gastro-esofágico (RGE), la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica, porque a pesar de ser entidades distintas, por lo menos coinciden con alguna frecuencia, en los enfermos asmáticos.

Así por ejemplo, hasta el 77% de los pacientes tienen RGE, lo que ha llegado a proponer que este problema agrava la inflamación de las vías aéreas. Ha sido difícil probarlo, pero lo evidente es, que algunos enfermos con asma a los que, por medio de inhibidores de la bomba de protones, se les corrige el RGE, mejoran bastante en comparación a los que reciben placebos.

La rinitis alérgica no sólo llega a coincidir con asma sino que hace más difícil su control. Se ha supuesto, por medio de una hipótesis unificadora, que finalmente la mucosa nasal tiene un patrón de comunicación inflamatoria con su contraparte pulmonar. Nada se ha demostrado, pero lo que es indudable, es que si un asmático padece también rinitis alérgica, ambas patologías requieren tratamiento, con lo que por lo menos subjetivamente, el enfermo se sentirá mejor.

La disfunción de las cuerdas vocales, caracterizada por la mala aducción de las mismas, origina una obstrucción de las vías aéreas superiores similares al asma, ya que se presenta con tos, sibilancias, disnea, ronquera y restricción torácica. En la patología vocal, los síntomas son de aparición súbita y así como llegaron se van, es decir súbitamente; una diferencia importante es que en el asma no hay ronquera, y los tratamientos disponibles para su manejo no mejoran a los pacientes con la alteración de cuerdas. El diagnóstico se hace con la visualización de los movimientos paradójicos de las cuerdas, sin embargo si no hay síntomas, no se puede detectar. Obviamente, ambas patologías suelen coexistir y casi el 50% de los portadores de disfunción de las cuerdas vocales, cursan con hiperrespuesta de las vías aéreas.

La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC), se caracteriza por la **irreversible** limitación progresiva al flujo del aire y está asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón, ocasionada por la inhalación de partículas y gases dañinos. Afecta a millones de seres humanos y en conjunto, en los países industrializados, llega a ser la cuarta causa de muerte. Actualmente, ya no deben emplearse términos tales como enfisema o bronquitis crónica como diagnóstico clínico, estos sólo se emplean para describir cambios anatomopatológicos.

En el contexto de los cambios estructurales del pulmón en pacientes con EPOC, el *enfisema*, se define como el crecimiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañándose de, literalmente, la demolición de sus paredes sin evidencia de fibrosis. Esto ocasiona crecimiento de

los espacios proximales y distales, hasta que terminan ocasionando *bulas* (L. *bullae* = proyección de una estructura anatómica redonda, ampolla), en el parénquima pulmonar y trae como consecuencia, que el pulmón afectado tenga muy disminuida su superficie para el intercambio gaseoso.

La deficiencia genética de $\alpha 1$ -antitripsina (α AA) ocasiona un tipo de enfisema heredado genéticamente, que afortunadamente está presente sólo en el 1% de los casos de EPOC, aunque podría estar subdiagnosticada. La α AA es un inhibidor de la proteasa y es producida en el hígado; la pérdida de la protección contra las enzimas proteolíticas secundarias a la deficiencia, permiten que las proteasas liberadas por los macrófagos pulmonares contribuyan al desarrollo del enfisema, además de favorecer la infección por alteración de la inmunidad local.

El principal riesgo para padecer EPOC, es fumar tabaco. En los pulmones de los consumidores, se encuentran mucho más neutrófilos que en los de los que no tienen la adicción; además de liberar otra proteasa que se conoce como *elastasa* y quizá otras moléculas tóxicas, las que van destruyendo las paredes alveolares y con ello contribuyen a la aparición del enfisema.

La concurrencia de los factores mencionados, es nefasta. Un fumador “normal” desarrolla enfisema entre la quinta y la sexta década de su vida; si es portador de la deficiencia de α AA, lo hace entre la tercera y cuarta, asegurando con ello que el resto de su existencia, sea literalmente miserable.

Las lesiones bronquiales crónicas, se caracterizan por crecimiento de las glándulas mucosas traqueo-bronquiales, hiperplasia variable del músculo liso de las vías aéreas, inflamación y engrosamiento de la pared bronquial. Existe hipersecreción de moco, metaplasia de las células globosas o caliciformes, aumento de glándulas submucosas y depósito anormal de la matriz.

Como se señaló, los términos enfisema y bronquitis crónica, ya no se consideran dentro de la definición de EPOC de la OMS.

Clínicamente, la EPOC se caracteriza por la tos y producción de esputo, ambas ocasionadas por la irritación de las vías aéreas, reflejando una seria alteración a la mecánica pulmonar, manifestada por la disnea, sibilancias y ocasionalmente el dolor torácico. Un dato típico, es la polipnea que se acentúa con la hipercapnia y puede llegar hasta 25 respiraciones por minuto si la PaCO₂ es mayor de 45 mm Hg. En estadios terminales, los pacientes no se mueven, adoptan una posición que ayuda un poco con la disnea y se hace evidente el empleo de músculos respiratorios accesorios como los rectos abdominales. Disminuyen la amplitud de los movimientos del diafragma, la tráquea se tirona y a veces hay pulso paradójico.

Mucha de la morbi-mortalidad de la EPOC está relacionada con cuadros de deterioro sintomático, asociadas a cambios en la función pulmonar y a inflamación tanto sistémica como de las vías aéreas, ocasionadas casi siempre por infecciones por rinovirus y varias especies de bacterias, en algunas ocasiones se deben a contaminantes atmosféricos. Estas *exacerbaciones* son . . . “*un acontecimiento en el curso de la enfermedad, que cambia la habitual disnea, tos y/o producción de esputo, más allá de las variaciones cotidianas consideradas como normales; de aparición aguda y que requiere del cambio del tratamiento de base de la*

enfermedad". Se tienden a hacer más frecuentes a medida que la enfermedad avanza, y definitivamente pueden ser mortales.

La cianosis, el edema periférico y los datos de cor pulmonale se relacionan a insuficiencia cardíaca derecha.

La prueba estándar para hacer el diagnóstico, es la espirometría.

Los objetivos del tratamiento son, el alivio de los síntomas, incremento en la tolerancia al ejercicio, mejoría en la calidad de vida, además de prevenir y tratar las complicaciones y disminuir la progresión de la enfermedad.

El calificativo clínico de *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (SDRA), se define como una muy grave y literalmente devastadora, *lesión pulmonar aguda* (LPA) que afecta tanto a los pacientes médicos como quirúrgicos. A la fecha, si bien se reconoce su existencia, todavía existe dificultad para tener una teoría que unifique la patogenia de SDRA/LPA, haciéndose evidente con ello, la complejidad de una enfermedad, generada por múltiples causas, que confluyen a un punto final.

Ese "fin del camino", es la falla de la membrana alveolo-capilar (MAC), que de inicio se manifiesta con un incremento en la permeabilidad, lo que resulta en edema. Éste, difiere del ocasionado por presión alta o edema hidrostático (como el de la insuficiencia cardíaca congestiva), porque existe un defecto estructural del alveolo, que le impide mantener al plasma dentro de los propios capilares. Por éste hecho, la LPA se define como "una falla respiratoria aguda, debida a edema pulmonar, en ausencia de elevación en la presión hidrostática de las venas pulmonares".

La MCA está formada por dos componentes distintos, el endotelio capilar y el epitelio alveolar, su alteración, da origen al problema, porque esta membrana, en los casos de SDRA /LPA, permite que los espacios alveolares, se **inunden** por un líquido abundante en proteínas, con lo que se imposibilita el intercambio gaseoso y se pierda la elasticidad pulmonar; ambos son datos típicos de la alteración.

Los mecanismos de lesión, son múltiples y complejos, participando varios actores, entre los que se encuentran los leucocitos, las plaquetas, los mecanismos de la coagulación y el surfactante.

La comprensión del papel de los **leucocitos** y últimamente de los múltiples mediadores solubles que no sólo los movilizan sino que influyen en su comportamiento, ha permitido establecer que su participación, juega un papel clave en este tipo de lesiones. De hecho, predominan en las muestras del líquido del lavado bronco-alveolar diagnóstico y su incremento, parece estar bien correlacionado con los casos más graves; además, en esas muestras, se encuentra una cantidad exagerada de agentes agresivos para los tejidos, como son proteasas y oxidantes. La cascada de liberación de citoquinas, se inicia con la activación de monocitos y macrófagos pulmonares en donde producen daño directo, aunque también lo hacen en la sangre, ocasionando daño indirecto, ya que se liberan, en lo que se conoce como la "respuesta temprana de las citoquinas", factor de necrosis tumoral α e interleucina— 1β , que actúan sobre los leucocitos, las células de la MAC y los fibroblastos. Con esto, se inicia una "segunda cascada" de liberación de citoquinas y de otros mediadores solubles, lo que no sólo amplía la respuesta inflamatoria, sino

que le diversifica. La estimulación del endotelio vascular, también por esta cascada inflamatoria, ocasiona la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos.

La activación, tanto de los neutrófilos circulantes como del endotelio vascular, lleva a que los secuestre el lecho microvascular. Como sucede en los tejidos corporales, el pulmón emplea los mecanismos clásicos para adherir a los leucocitos y además, un mecanismo de filtrado en el cual los neutrófilos se endurecen y ya no pueden pasar a través de los capilares alveolares.

Dado que el sistema de la inmunidad innata es muy importante en el desarrollo de SDRA/LPA, no llama la atención el que exista variación genética en la participación de las citoquinas y de sus receptores.

Varios elementos se reflejan en la patogénesis de estos daños, el papel importante de la **coagulación** y las **plaquetas**.

Uno de los datos histológicos más “típicos” de SDRA/LPA, es la aparición de una membrana hialina intraalveolar y trombos microvasculares. Ambos hallazgos, reflejan el depósito exuberante de **fibrina** en el pulmón, lo que manifiesta la pérdida de balance entre la producción y la degradación de ésta molécula. Al producirse la lesión en la MAC, escurren hacia el intersticio y el espacio aéreo del alveolo, muchos factores de la coagulación, sobrepasando la capacidad de la plasmina, con la que el pulmón sano mantiene una fibrinólisis muy eficaz. Esta pérdida del balance por el exceso de factores de la coagulación, la exagerada expresión de moléculas procoagulantes (como el factor tisular) y el aumento de los inhibidores de la fibrinólisis, genera una actividad procoagulante sin oposición, lo que resulta en la formación intracapilar de microtrombos de fibrina y plaquetas, así como de moldes de proteína ricos en fibrina dentro de los espacios aéreos, lo que contribuye a la pérdida de la relación ventilación-perfusión, tan característica en esta enfermedad.

El **surfactante**, es un poco misterioso. Por medio de sus propiedades biofísicas, disminuye la tensión superficial de la interfase aire/líquido con lo que mantiene la apertura alveolar, y por medio de sus capacidades inmunológicas, participa como un elemento crítico en la inmunidad del huésped. Desde muy al inicio del daño pulmonar, se encuentran cambios importantes en su composición y forma en las muestras de lavado bronquial. Es probable, que se deban al ingreso al alveolo de líquido de edema y proteínas séricas, lo que se agrava con las alteraciones de los neumocitos II. Todo ello en conjunto, ocasiona no sólo inestabilidad y colapso del espacio aéreo, sino que altera la función inmunológica local. El colapso, compromete la elasticidad, agrava la hipoxemia y atrae más edema hacia el alveolo, entrando en el círculo vicioso de que a mayor disfunción del surfactante más edema.

Una característica, es la hipoxemia arterial que **no** responde a la administración de O². Radiológicamente, no es fácil diferenciarle del edema agudo de pulmón; los infiltrados son bilaterales y pueden ser en placas o asimétricos, encontrándose algunas veces derrame pleural. La TAC demuestra llenado alveolar, consolidación y atelectasias sobre todo en las partes declives de los pulmones; algunas áreas permanecen indemnes, pero aún de ellas, el líquido del lavado bronquial, indica inflamación severa. La biopsias demuestran en los espacios alveolares, daño alveolar difuso, con neutrófilos, macrófagos, eritrocitos, membranas hialinas

y desde luego edema rico en proteínas. En algunos enfermos, el complejo SDRA/LPA, llega a resolverse totalmente, después de la fase aguda, pero en otros evoluciona a alveolitis fibrosante con hipoxemia persistente, aumento del espacio muerto alveolar y mayor pérdida de la elasticidad pulmonar. Debido a la obliteración del lecho pulmonar-capilar, se desarrolla hipertensión pulmonar y con el tiempo, insuficiencia cardiaca derecha. La fibrosis se aprecia en la radiografía o telerradiografía PA de tórax como opacidades lineares. En la TAC, son evidentes las opacidades intersticiales difusas y bulas. En esta etapa, histológicamente, además de la fibrosis, se encuentra inflamación crónica y algunas zonas con mejoría del edema.

En algunos casos, el problema se va resolviendo paulatinamente, mejora la hipoxemia y de igual manera, se va recuperando la elasticidad pulmonar. Es difícil determinar si histológicamente mejora la fibrosis, lo que sí es un hecho es que la función pulmonar regresa a lo normal. No obstante, es una patología gravísima, en la que habitualmente perecen hasta el 50% de los enfermos.

Se podría pensar que la causa del fallecimiento, es la falla respiratoria refractaria debido a la imposibilidad de mantener un intercambio gaseoso efectivo, sin embargo esto es sorprendentemente raro y sólo se le atribuye la causa del deceso en poco menos del 20% de los pacientes. Se debe considerar a SDRA/LPA como parte de una enfermedad sistémica, en la que la causa de la muerte es la sepsis y/o falla sistémica múltiple. Esto no es raro, si se toma en cuenta que con muchísima frecuencia se asocia, a sepsis, trauma múltiple, transfusión sanguínea masiva, pancreatitis, sobredosis con drogas, neumonías, bronco-aspiración, inhalación de tóxicos, ahogamiento, trasplante pulmonar, circulación extracorpórea, etc.

Por ello, el padecimiento de base siempre debe estar, bien identificado y adecuadamente tratado, incluyendo la administración de volumen para mantener el flujo sanguíneo, sin ocasionar edema y desde luego el soporte respiratorio y demás recursos que deban ponerse en juego para resolver integralmente los problemas del paciente.

e ha reconocido desde hace mucho tiempo, que uno de los recursos que han ayudado a mejorar la sobrevida, es la **ventilación mecánica**. Si embargo, también se sabe que llega a ocasionar una patología conocida con el nombre de "*lesión pulmonar inducida por ventilador*". En SRDA/LPA, el volumen aireado del pulmón está considerablemente reducido, como ya se señaló, por edema y atelectasias. Por ello, la ventilación con el empleo de volúmenes periódicos elevados, puede ocasionar hiperinflado de regiones pulmonares aireadas más o menos normalmente. Dado que el tejido pulmonar no aireado es más tieso que el normal, la elasticidad está reducida y la presión de la vía aérea incrementada. El volumen y la presión excesiva, con su correspondiente presión transpulmonar elevada (la diferencia entre la presión de la vía aérea y el espacio pleural), contribuyen a la lesión inducida por ventilador. Las consecuencias de la distensión pulmonar exagerada, pueden ser, daño directo físico, con alteración del epitelio alveolar y el endotelio capilar, así como por la inducción de una respuesta inflamatoria, en la cual se volverán a liberar citoquinas y otros mediadores, lo que podría contribuir a la patogénesis de la falla orgánica múltiple entre estos enfermos.

Las *neumonías idiopáticas intersticiales* (NII), constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas, cuya etiología por definición se desconoce y que se caracterizan por daño difuso además de diferentes modalidades de inflamación y fibrosis.

El espacio entre las membranas basal epitelial y basal endotelial, se conoce como *intersticio* y es el sitio en donde se encuentran los daños más serios, aunque también se comprometen los espacios y las vías aéreas periféricas, así como los vasos y por ende las superficies epiteliales y endoteliales. Como grupo, las NII se diferencian, en base a la historia clínica, la exploración física, los hallazgos radiológicos y desde luego los datos patológicos, de otras neumopatías como la asbestosis, la hipersensibilidad, la sarcoidosis y las alteraciones pulmonares de la enfermedad colágena vascular sistémica.

Las propias NII, también se pueden distinguir entre sí, a grado tal que constituyen enfermedades distintas, no sólo por sus datos histopatológicos, sino por que el tratamiento y desde luego su pronóstico. El método más eficaz para su estudio es la biopsia en cuña, la que se puede obtener a cielo abierto o por toracoscopia. Aún así, suelen haber discrepancias entre los patólogos en lo que se refiere a la clasificación (como sucede con las muestras renales), por ello siempre hay que tomar en cuenta además del estudio histopatológico, las características radiológicas y el comportamiento clínico.

Siete son las entidades que constituyen al grupo de las NII, y se enumeran en orden de su frecuencia relativa: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía aguda intersticial (NAI), neumonía criptogénica organizada (NCO), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), neumonía intersticial descamativa (NID) y neumonía intersticial linfoide (NIL). A su vez, en base a su presentación, se agrupan como agudas, subagudas y crónicas y su espectro clínico va desde la NAI, muy grave ya que es rápidamente progresiva y probablemente coincida con el síndrome descrito por Hamman (1877-1946) y Rich (1893-1968), hasta la crónica y casi latente, FPI.

En este apartado, sólo se mencionarán dos de las más frecuentes que son la FPI y la NAI, aunque diferenciar a cualquiera de las NII de otras patologías pulmonares, es el primer paso para mejorar, con la aplicación óptima de los recursos terapéuticos, el pronóstico de los enfermos

En los adultos, la *fibrosis pulmonar idiopática*, (FPI), también conocida como *alveolitis criptogénica esclerosante*, aunque es la forma más común de las NII, es un padecimiento relativamente raro. Aunque no hay nada definitivo, es posible que algo tengan que ver en su etiología, mutaciones de los genes de codifican los componentes de la telomerasa. También se le ha considerado como una enfermedad fibroblástica-epitelial en la cual, algunos factores endógenos o ambientales, alteran la homeostasis de las células epiteliales del alveolo, lo que daría origen a la activación difusa de las propias células epiteliales y a una reparación aberrante. Se piensa que las células activadas liberan moléculas fibrogénicas muy potentes y citoquinas, como son el factor de necrosis α y el de crecimiento $\beta 1$, lo que conlleva a la transformación del fibroblasto, en miofibroblasto que promueve la producción de moléculas de matriz extracelular. Todos estos cambios se resumen en la aún

vigente descripción de Osler “. . . *el pulmón era dos tercios del tamaño normal, de color grisáceo y duro como cartilago. Microscópicamente mostraba cambios fibrosos avanzados y gran engrosamiento de las paredes alveolares*”.

Se presenta en personas entre los 40 y los 70 años y es un poco más frecuente en varones. El riesgo de padecerla se incrementa con la edad, así entre el grupo de 35 a 44 años, la prevalencia es de 2.7 por 100,000 personas, en los >75 años, es de 175 por 100,000 personas. Es grave a mediano plazo, ya que la sobrevida promedio, es de 3 a 5 años después del diagnóstico.

Esta se sospecha, cuando, eliminando otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, se encuentran pruebas anormales de la función pulmonar, hay evidencia en la TAC de alta resolución, de zonas anómalas semejantes a vidrio esmerilado, en pacientes mayores a 50 años de edad, que presentan disnea de esfuerzo de aparición insidiosa y aparentemente sin causa alguna, con duración mayor a tres meses y que mediante la auscultación, se perciban sonidos inspiratorios semejantes a los que produce el velero al despegarlo. Antes de pensar en ésta enfermedad, muchos enfermos son manejados erróneamente por bronquitis, asma o insuficiencia cardíaca.

A medida que avanza la enfermedad, debido al aumento de la fibrosis, se agrava la disnea, por la gran pérdida de la elasticidad del pulmón. El 40% de los pacientes mueren por falla respiratoria.

Histológicamente se caracteriza por fibrosis intersticial difusa con inflamación moderada, quistes en panal de abeja y focos de fibroblastos que son zonas en las que estos y el tejido conectivo, se localizan justo por debajo de los neumocitos tipo 2, que están hiperplásicos. Se parecen en algo a los de las enfermedades de la colágena vascular, al síndrome de Goodpasture (1886-1960) y a la asbestosis, las cuales deben ser eliminadas antes de emitir el diagnóstico.

No existe tratamiento médico; actualmente en algunos casos, la única alternativa parece ser, el trasplante de pulmón.

La *neumonía aguda intersticial*, (NAI) se convierte en una posibilidad diagnóstica, cuando se han excluido todas las demás causas del daño alveolar difuso (DAD), que suele ser causado por infecciones, drogas, quemaduras por inhalación y enfermedades del tejido conectivo, etc. El DAD es el cambio histológico identificado más frecuentemente en los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Los infiltrados pulmonares difusos, identificados radiológicamente son una indicación de la biopsia. Hamman y Rich describieron esta NAI en 1935.

Es tan grave que tiene un curso clínico “fulminante” en individuos previamente sanos. El cuadro se puede englobar dentro de los que se reconocen como causales del SIRA. La mortalidad es elevada a pesar de asistencia ventilatoria, sin embargo parece ser que actualmente, con una estrategia de “protección pulmonar” oportuna, es posible revertir su curso fatal.

Desde luego lo más importante es hacer el diagnóstico y eso se basa en varios parámetros, en donde la biopsia y la historia clínica son determinantes. Histológicamente, se debe demostrar el DAD, sin importar que se encuentre en fase exudativa, proliferativa o mixta (exudativa-proliferativa), en un paciente que presenta, o presentó SIRA, en los 60 días precedentes al cuadro, sin antecedentes

de enfermedad pulmonar crónica o placas radiológicas de tórax anormales; además de ausencia de cualquier circunstancia que predisponga al SIRA, como son las infecciones respiratorias, enfermedad colágena vascular, exposición ambiental a tóxicos, drogas o radiaciones, o enfermedad pulmonar intersticial previa y sin ningún antecedente de choque o empleo de vasopresores antes de llegar al hospital.

Se puede presentar en pacientes entre los 38 y los 73 años, con una discreta predominancia masculina. El dato clínico más relevante es la disnea, asociada la mayoría de las veces, a fiebre y tos productiva de esputo blanquecino. La mayoría son tratados inicialmente presuponiendo neumonía adquirida en la comunidad. La biopsia temprana, que confirma el diagnóstico, permite la administración de pulsos de esteroides, lo que cuando se suma a la asistencia ventilatoria mejora la sobrevida, aún así la mortalidad sigue siendo del 20%.

En resumen, para efectuar el diagnóstico de cualquiera de las NII, se requiere de un manejo multidisciplinario, que integre el cuadro clínico, los hallazgos radiológicos y el estudio histopatológico. Cuando con todos los elementos, se establece el diagnóstico preciso, no sólo se puede conocer el pronóstico, sino también ofertar un tratamiento más efectivo.

La *mucoviscidosis* (L. *viscidus* = viscoso) que actualmente es más conocida más como *fibrosis quística* (FQ), es la más común de las enfermedades de naturaleza autosómica recesiva, y la padecen miles de seres humanos. Está asociada a un defecto del gen regulador del transporte transmembrana de la fibrosis quística (RTTFQ), localizado en el brazo corto del cromosoma 7; se trata de una proteína que regula, el movimiento del agua y la sal a través de las membranas epiteliales, lo que ocasiona deshidratación de las secreciones y obstrucción de la luz de los conductos por ese material sumamente “viscoso”. Los sitios más afectados, son el pulmón, el páncreas, el intestino y las vías biliares. Además de las lesiones pulmonares y de los senos paranasales, existe mala digestión por insuficiencia pancreática exógena, infertilidad en los varones por azoospermia obstructiva, así como elevadas concentraciones de cloro en el sudor.

Las anormalidades pulmonares, se originan porque hay retención de moco, lo que predispone a la infección e inflamación crónica de las vías aéreas, que con el tiempo se obstruyen, atrapando aire, alterando la mecánica respiratoria y al intercambio gaseoso. La muerte generalmente se presenta por falla respiratoria. Existen dos variedades, la clásica y la no clásica; en ésta última las alteraciones pancreáticas son menores y por ende los trastornos digestivos, incluso pueden pasar desapercibidos.

En el pulmón, las secreciones son espesas, pegajosas y además de bloquear a las vías aéreas, lo hacen con los conductos de las glándulas submucosas en donde se expresa el gen responsable. La hiperplasia glandular en las zonas submucosas, está rodeada de inflamación peribronquial y tejido de cicatrización; precisamente el dato típico de FQ pulmonar, es la dilatación de esos conductos glandulares. El moco firme, es un buen campo para que proliferen *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, los que se adaptan a este microambiente pulmonar, en donde forman macrocolonias (biofilmes) y producen un polisacárido capsular que inhibe la penetración de los antibióticos.

La inflamación, es otra de las causas de la declinación de la función pulmonar y puede preceder a las infecciones. Se han encontrado, en las vías aéreas de estos enfermos, niveles elevados de interleucina-8, interleucina-6, factor de necrosis tumoral α y leucotrieno B4, además de niveles bajos de citoquinas antiinflamatorias y proteasas. También se han aislado otros mediadores de la inflamación como ácido araquidónico y α 1 antitripsina.

La principal causa de morbilidad es la enfermedad pulmonar obstructiva y el daño de las vías aéreas, ocasionado por la actividad mucociliar francamente anormal, además de la obstrucción bronquial resultante, que predispone a infecciones respiratorias de repetición, inflamación persistente y destrucción de las vías aéreas. El 80% de las muertes son a consecuencia de estas alteraciones.

Enfermedades ocupacionales y ambientales del pulmón.

Las *neumoconiosis* (Gr. *Pneuma* = aliento + *konis* = polvo), resultan de la aspiración crónica de polvos, sobre todo en ambientes laborales, los cuales suelen ser muy variados. Dependiendo de que presenten o no fibrosis pulmonar, se clasifican en fibrosas y no fibrosas. Entre las primeras se incluyen las relacionadas con sílice (silicosis), carbón mineral, asbestos (asbestosis), talco (talcosis), berilio (beriliosis), aluminio, humos de soldadura y metal duro. Entre las segundas se encuentran las relacionadas con ciertos químicos, nylon y saborizantes entre otros. Tradicionalmente, se les ha analizado estudiando el tiempo de exposición, el grado de las alteraciones patológicas y las características de la evolución, tomando en cuenta la placa de tórax. Sin embargo actualmente, con la TAC (en particular la de alta resolución) se puede encontrar evidencia de daño pleuro-parenquimatoso, *antes* de las manifestaciones clínicas y de los cambios considerados como típicos, desde el punto de vista de la radiología convencional. Se mencionarán únicamente los más frecuentes asociados a lesiones fibrosas irreversibles.

La *silicosis*, es una enfermedad fibrótica, irreversible y potencialmente fatal. Resulta de la aspiración del silicio (L. *silix* = pedernal) y se requieren más de 20 años de exposición para que se genere el padecimiento. Las lesiones iniciales se localizan en las zonas pulmonares posteriores y superiores y son nódulos de entre 2 y 5 mm de diámetro, que en ocasiones llegan a ser de 10 mm. tienden a fusionarse entre si originando lesiones fibrosas irregulares y tan progresivas que literalmente llegan a ser masivas, con gran distorsión del parénquima y tendencia a la cavitación por necrosis isquémica, lo que hace que a veces se confunda con TB, aunque éstas se caracterizan por ser bilaterales, simétricas y con calcificación muy excepcional. Sin embargo, existe evidencia de la asociación de ambas enfermedades, así como con el cáncer y enfermedad autoinmune. Los ganglios linfáticos torácicos se calcifican típicamente en “cascarón”, aunque esto no es un dato específico, ya que también se les encuentra en la sarcoidosis, blastomicosis, amiloidosis, etc. Se llega a comprometer la pleura y a asociarse a derrame.

La inhalación continua, ocasiona inflamación crónica por acúmulo de varios mediadores inflamatorios y factores generadores de fibrosis, bajo cuya influencia se genera *silico-proteinosis* pulmonar, con el acúmulo en los espacios alveolares de un material proteináceo eosinofílico. No existe tratamiento específico, sin embargo,

ante la posible presencia concomitante de TB, algunos grupos recomiendan el empleo empírico de isoniazida antes del manejo médico, particularmente con esteroides.

La *neumoconiosis* de los *mineros de carbón*, es una mezcla de las lesiones por sílice y del contenido de carbón, lo que se refleja en una lesión en la cual resaltan los macrófagos cargados de polvo alrededor de los bronquiolos, con muy poca colágena (máculas del polvo de carbón). Generalmente se acompañan con dilatación de los bronquiolos respiratorios, además de nódulos fibrosos. También se llegan a encontrar micronódulos subpleurales y algunas áreas de “enfisema focal”.

La *neumoconiosis por asbestos* y el *cáncer pulmonar* asociado a estas fibras, son otras lesiones del aparato respiratorio, además de las pleurales ya descritas. La primera es una enfermedad pulmonar fibrosa, en la cual los cambios generalmente son escasos o moderados, y que comparte muchas características con la fibrosis pulmonar idiopática, sólo que a diferencia de aquella, la relacionada a asbestos y evoluciona lentamente; histológicamente da una lesión semejante a la neumonía intersticial, pareciéndose a la que se asocia a las enfermedades de la colágena. Se suelen identificar los cuerpos de asbestos. El cáncer es frecuente entre estos pacientes, sobre todo en los que son fumadores además de estar expuestos a la inhalación. La variedad neoplásica más común es la de células pequeñas.

El *talco* es un polvo de silicato de magnesio que en algunas ocasiones contiene algo de silicato de aluminio y un poco de hierro. La inhalación crónica, ocasiona *talcosis* la que se manifiesta como una enfermedad pulmonar granulomatosa, bilateral, difusa y micronodular, que compromete el intersticio cursando en ocasiones con bronquitis aguda o crónica, llegando a la aparición de enfisema y bulas. Microscópicamente la fibrosis intersticial es muy evidente, con alteraciones bronquiales y/o de los bronquiolos, además de la presencia de nódulos poco definidos que contienen las partículas birefringentes de talco, pero sin el verticilado de la colágena, lo que es típico de la silicosis; también hay granulomas a cuerpo extraño con o sin fibrosis pleural. Las placas de RX muestran infiltración intersticial o granuloma localizada en las zonas medias y las bases pulmonares. Si el talco está mezclado con asbestos o sílice, se combinan los datos radiológicos que ocasionan los tres polvos, ocurre con frecuencia entre adictos inhalar cocaína, ya que en niveles de baja calidad, usan el talco para “rebajar” la cocaína.

La *beriliosis* es una enfermedad multisistémica, ocasionada por la exposición a polvos, humos o aerosoles del berilio o sus sales, frecuente entre los trabajadores de la industria metalúrgica. Se han identificado dos tipos de lesiones, pulmonares, una catalogada como una neumonitis química aguda, (beriliosis aguda) que puede llegar a ser fatal durante las 72 hrs siguientes a la exposición. La otra, es una aflicción crónica, que llega a presentarse hasta 15 años después del contacto y es una enfermedad granulomatosa crónica. La primera es muy rara hoy en día ya que se han mejorado mucho las condiciones laborales. La segunda llega a presentarse hasta en el 16% de los trabajadores, probablemente con una susceptibilidad genética asociada a ciertas características de exposición. Radiológicamente, es muy semejante a la sarcoidosis, aunque en menor frecuencia también se encuentra

linfadenopatía mediastinal e hilar. También existen nódulos parenquimatosos, distribuidos entre los septos intralobulares y los paquetes bronco-vasculares.

La piel también se ve afectada en caso de contacto directo con el metal. Es posible que los trabajadores expuestos desarrollen una respuesta inmune a un antígeno del berilio, lo que permite la identificación de los sujetos portadores, por medio de un examen en sangre periférica mediante la prueba de proliferación de linfocitos en sangre con berilio. Los trabajadores positivos, o ya tienen o van a presentar granulomas no caseosos e infiltrados intersticiales en sus pulmones.

La exposición a *aluminio*, ocasiona fibrosis intersticial difusa, aunque también se han descrito neumonía descamativa intersticial, reacción pulmonar granulomatosa y proteinosis alveolar. Radiológicamente se parece mucho a la silicosis y sarcoidosis, con patrones nodulares y reticulares, además de fibrosis importante en los lóbulos superiores.

La neumoconiosis de *los soldados* se debe a la inhalación de polvos del óxido de hierro, aunque también se asocia a la presencia de otras sustancias durante el soldeo, como sílice o asbestos. Se caracteriza por fibrosis pulmonar difusa, así como micronódulos centrolobulares mal definidos; ocasionalmente existen conglomerados de masas, correspondientes a neumonía con siderosis.

La neumoconiosis por el *metal duro*, que resulta de la aleación de carburo de tungsteno en una matriz de cobalto y pequeñas cantidades de titanio, níquel, niobio, vanadio o molibdeno, además de ocasionar neumonitis por hipersensibilidad, así como bronquiolitis y alveolitis, genera fibrosis pulmonar, pensándose que el cobalto es el principal responsable, en donde posiblemente también exista predisposición genética. La imagen histológica típica, resulta de la presencia en el intersticio y la luz alveolar, de células gigantes multinucleadas de las llamadas “caníbales” o “bizarras”, así llamadas porque se comen todo sin distinguir entre los nutrientes y que también se han descrito en algunas metástasis tumorales. Existen zonas de engrosamiento intersticial ocasionado por la infiltración de células inflamatorias y acúmulo intraalveolar de macrófagos y las células gigantes multinucleadas. El parénquima se distorsiona, aparecen bronquiectasias por tracción y zonas reticulares por la presencia de la fibrosis intersticial.

Embolismo pulmonar.

El pulmón, recibe sangre sistémica por las arterias bronquiales y drena la no oxigenada por la arteria pulmonar (AP). Normalmente, la presión dentro de la AP es un quinto de la presión sistémica. La vasculatura que la conforma, tiene una reserva vasodilatadora exquisita que le permite acumular aumentos en el flujo. Sin embargo, también, al igual que la sistémica, puede responder a ciertas condiciones anormales como la presión, flujo, hipoxemia, toxinas y émbolos. Todos ellos, son estímulos negativos, con la capacidad de generar disfunción endotelial, pérdida de la elasticidad, vasoconstricción del músculo liso y desarrollo de hipertrofia celular, con la consecuente disminución de diámetro de la luz de las arteriolas pulmonares.

La presión dentro de la AP, está determinada por el volumen de la descarga del ventrículo derecho y la elasticidad (compliance) de la AP principal. La presión

diastólica dentro del mismo vaso, está condicionada por el tono de las arteriolas pulmonares, el tamaño del lecho vascular pulmonar (hay que recordar que existen más de 100,000 arteriolas), la presión capilar pulmonar en cuña, o la presión oclusiva de la AP que es un reflejo de la presión *venosa* pulmonar, la presión en la aurícula izquierda, la función de la válvula mitral y la presión sistólica del ventrículo izquierdo.

La hipertensión de la AP se define como >de 40 mmHg durante la sístole o una presión pulmonar media en reposo de >25 mmHg o de más de 30 mmHg durante el ejercicio.

Se llama embolismo (L. *embolismus*) a la súbita oclusión de una arteria por un émbolo (Gr. *embolos* = tapón), que puede ser de origen hemático o material diverso, el que llega, acarreado por la corriente sanguínea, al sitio en donde se impacta.

Aunque predominan los de origen trombótico, el obstáculo puede darse por aire, médula ósea, cemento ortopédico, líquido amniótico, células tumorales, talco, pus, e incluso, ocasionalmente de metal entre los que se incluyen proyectiles de arma de fuego y sus esquirlas u otros cuerpos extraños como pedazos de catéter, astillas y parásitos (esquistosomiasis).

El *embolismo pulmonar* (EP) se define como la “*súbita obstrucción por émbolos, de la AP o sus ramas*”, lo que ocasiona una elevación marcada de la presión dentro de estos vasos y obliga a que el corazón se “pelee” contra ella para lograr perfundir el territorio comprometido; el esfuerzo sostenido acaba por ocasionar falla ventricular. Desde hace mucho tiempo se sabe que hasta en los dos tercios de los casos fatales, el deceso ocurre dentro de la primera hora del inicio de los síntomas; la oclusión súbita del tronco pulmonar o sus ramas principales es una causa de muerte súbita y en estos casos, no da ni tiempo para que se lesione el parénquima pulmonar, siendo el único hallazgo el trombo que oblitera la luz vascular

Se repite, la oclusión de la AP, es una patología letal, a menudo subdiagnosticada. En los últimos 50 años, ha permanecido como una complicación que “acompaña a la muerte” en hasta el 15% de los pacientes; el diagnóstico ante mortem del mismo se mantiene fijo en sólo el 30%.

La trombosis venosa profunda (TVP) y el EP, son realmente una sola patología. Gracias a los recursos tecnológicos modernos, se demuestra hasta en el 40% de los pacientes que cursan con trombosis venosa profunda y tienen embolismo asintomático.

Virchow (1821-1902) atribuyó, hace más de 150 años, la responsabilidad del episodio trombótico venoso a la triada de estasis sanguínea, lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad; hasta la fecha, esto sigue siendo vigente.

La *estasis sanguínea venosa*, se genera por la inmovilización y pérdida del tono muscular, ya sea total como son el estado anestésico profundo durante una cirugía prolongada, o un postoperatorio tormentoso con larga estancia en la unidad de cuidados intensivos sin movilización total, o en casos de parálisis regional de una o varias extremidades, se da como consecuencia de accidentes vasculares cerebrales, lesiones de la médula espinal o simplemente, por la inmovilización con un aparato de yeso.

Las *lesiones de la íntima*, suelen darse por lesión directa, como la ocasionada por procedimientos quirúrgicos, colocación de catéteres venosos o trauma directo. De manera indirecta se llega a producir por la administración de quimioterapia o ser una complicación de sepsis, vasculitis e hiperhomocistinemia.

Dentro de los *estados hipercoagulables*, se encuentran algunas causas hereditarias, como el factor V de Leiden, la mutación genética de la protrombina, la deficiencia de la antitrombina III y alteraciones en las vías de la proteínas C y S. Otras son adquiridas como sucede en los casos de malignidad, administración de hormonas femeninas, la presencia de anticuerpos anticardiolipina, el síndrome nefrótico y el incremento del factor VIII.

La lesión endotelial suele desencadenar la activación de las plaquetas y los mecanismos de coagulación. Se caracteriza por la expresión de factor tisular ya sea directamente a partir de las células endoteliales o por los monocitos que llegan a la zona dañada.

Los procedimientos quirúrgicos, predisponen al embolismo pulmonar, existiendo el riesgo hasta un mes después de la intervención. Las células cancerosas generan trombina y varios procoagulantes; en ocasiones es la primera manifestación de una neoplasia.

En algunos casos, sobre todo con el incremento de la edad, se dan casos “idiopáticos” sin que exista explicación para la formación de los trombos, aunque quizá se deba a una tendencia protrómbotica no identificada.

La TVP se origina, la mayoría de las veces, en las venas de la pantorrilla, extendiéndose en dirección cefálica antes de embolizar. Aunque ocasionalmente el origen de los émbolos es ése sitio, la mayoría provienen de venas profundas más proximales incluyendo la poplítea o algunas más cefálicas. La trombosis de las venas axilar y subclavia, ha cobrado una particular importancia, ya que estos vasos, son el sitio a donde se colocan la mayoría de los catéteres venosos centrales o los electrodos de los marcapasos, en donde además, el esfuerzo o los movimientos repetitivos de la extremidad superior llega a generar trombosis, ocasionando el llamado síndrome de Paget-Schroetter (1837-1908), atribuido a microtrauma de la íntima venosa. También esporádicamente se le ha asociado al síndrome obstructivo de la salida del tórax. Actualmente hasta en el 60% de los casos se identifica un defecto trombofílico.

El impacto del accidente embólico, depende de la magnitud en la reducción de la sección transversa del área del territorio de la AP y en la existencia o ausencia de daño cardiopulmonar previo. En la embolia masiva, definida como la obstrucción de >50% de la vasculatura pulmonar o la oclusión de dos o más de las arterias lobares, se disminuye el gasto cardiaco, pero este puede sostenerse a medida que aumenta la presión media de la aurícula derecha. El aumento de la resistencia vascular pulmonar compromete el vaciado del ventrículo derecho y por lo tanto disminuye la precarga del izquierdo. En casos de sujetos previamente sanos, la obstrucción de entre el 25% y el 30% del lecho vascular, se asocia a un incremento en la presión media de la arteria pulmonar. A medida que se incrementa el bloqueo, la hipoxemia empeora, lo que estimula la vasoconstricción con el consiguiente incremento en la presión de la arteria pulmonar. Cuando la obstrucción se acerca

al 75%, el ventrículo derecho eleva la presión sistólica más allá de los 50 mmHg, y con el objeto de preservar la perfusión pulmonar, la de la arteria pulmonar rebasa los 40 mmHg. Éste esfuerzo, ni el ventrículo más sano lo puede sostener, por lo que entra irremediablemente en insuficiencia. Obviamente, en los previamente comprometidos, el fenómeno sucede mucho antes. En consecuencia, el paciente con corazón sano que sufre embolia masiva y el que tiene una alteración cardio pulmonar con poca reserva, que desarrolla una oclusión submasiva, presentan las mismas manifestaciones hemodinámicas y tienen el mismo pronóstico.

Si la obstrucción se da en ramas pequeñas, es posible que se lleguen a presentar cambios de infarto pulmonar. De sobrevivir al cuadro inicial, se libera serotonina de las plaquetas y se incrementa la resistencia de la arteria pulmonar, comprometiéndose el intercambio gaseoso. Existe además incremento del espacio muerto alveolar y hay redistribución del flujo. La broncoconstricción refleja, con la consecuente resistencia de las vías aéreas, lleva al edema pulmonar. La tensión se incrementa en la pared ventricular derecha lo que ocasiona disfunción e isquemia.

En ocasiones, un trombo que ocluye la AP o sus ramas mayores, se transforma en una masa fibrótica que ocasiona oclusión o estenosis importante, la que se lisa parcialmente, ocasionado una variante denominada *tromboembolismo pulmonar crónico*, cursando con hipertensión pulmonar crónica (HPC), en cuya patogénesis intervienen la disfunción endotelial, la vasoconstricción vascular y su remodelación y la trombosis “in situ”. Al paso del tiempo, se generan cambios irreversibles caracterizados por lesiones plexiformes que obliteran a las arteriolas pulmonares.

El *diagnóstico diferencial* de TVP y el EP depende de su presentación clínica y de la presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, cuando el paciente se presenta con inflamación y dolor en la pantorrilla en un sujeto con que tiene alguno(s) de los factores predisponentes, se deben efectuar los estudios pertinentes para confirmarle o descartarle. De referirse disnea o dolor torácico, el diagnóstico diferencial debe incluir asma, EPOC, neumotórax, neumonía, ansiedad con hiperventilación, insuficiencia cardíaca, angina o infarto del miocardio, dolor músculo esquelético, fractura costal, pericarditis, pleuritis consecutiva a enfermedad de la colágena, herpes zoster, cáncer intratorácico e incluso ocasionalmente algún problema intraabdominal, como la colecistitis crónica. Obliga a considerarle dentro del diagnóstico diferencial, la presencia de los ya mencionados factores de riesgo para TVP, como la inmovilidad prolongada, trauma, cirugía reciente, enfermedades que obligan a la movilidad restringida, cáncer, embarazo, puerperio, infarto del miocardio, muchas horas de viaje (sobre todo aéreo) o el antecedente de cuadros previos de trombo embolismo.

La *hipoxemia*, es un dato típico, aunque en algunos sujetos jóvenes podrían no cursar con ella de inicio, sin embargo, por ejemplo en pacientes que no se pueden comunicar con claridad como los dementes o los sujetos sometidos a ventilación mecánica, su aparición súbita obliga a pensar de entrada, en EP.

Es de utilidad, la medición plasmática, del dímero de la fibrina D (dímero-D) ya que la prueba de ELISA normal, es bastante confiable para excluirle, sobre todo cuando existen pocos datos clínicos, sin embargo, en el caso de que la prueba

sea negativa, pero existan suficientes datos clínicos, no debe excluirse de manera absoluta. También en estos casos, se han encontrado elevados los niveles de las troponinas T e I, que aunque específicas de daño miocárdico, dentro del contexto clínico, tienen algún valor. Los cambios en el electrocardiograma, son inespecíficos, al igual que lo son las placas radiográficas de tórax.

La venografía ha sido el estándar de oro para el diagnóstico de la TVP con una sensibilidad de más del 90%, sin embargo se efectúa rara vez. La RNM es altamente sensible, tanto en los casos agudos como en los crónicos, prefiriéndose el US, aunque hay que reconocer que éste es de baja sensibilidad en los casos asintomáticos.

Históricamente, el escaneo ventilación-perfusión, ha sido la prueba más empleada para el diagnóstico de EP, sin embargo, el advenimiento hace poco más de una década de la TAC helicoidal, le ha desplazado. No obstante, la angiografía pulmonar, sigue siendo una prueba extraordinariamente sensible y segura, pero se reserva para aquellos casos en los que es vital excluir o confirmar el diagnóstico.

El ecocardiograma, puede ser de gran auxilio para el diagnóstico, con la ventaja de la rapidez con la que se puede efectuar, sin embargo, la presencia previa de alteraciones cardiovasculares, cosa no rara en muchos enfermos, podría dificultar el diagnóstico diferencial.

La base del *tratamiento* es la anticoagulación; en algunas ocasiones la terapia trombolítica puede ser salvadora, sobretodo en los casos de embolismo masivo, choque cardiogénico o inestabilidad hemodinámica. En casos menos graves, parece ser que su asociación con anticoagulantes, da mejores resultados, aunque hay que sopesar su aplicación rutinariamente, ya que siempre existe la posibilidad de hemorragia seria.

En los casos graves, en los que la trombolisis está contraindicada, se puede plantear el empleo de la embolectomía transvenosa con catéter o la abierta.

Cuando el paciente cursa con tromboembolismo pulmonar crónico y cor pulmonale, se debe considerar la tromboendarterectomía.

En algunos enfermos, los filtros en la vena cava inferior son útiles, sin embargo, no están exentos de complicaciones y no parece existir una evidencia clara de mejor sobrevida en grupos bien controlados, que además del filtro, se manejan con anticoagulación.

Infecciones pulmonares.

*“¡Que el Cielo con su bendita bondad os conceda
para siempre la salud del alma y del cuerpo, y
bendiga vuestros días tanto como desea el más
humilde de cuantos su amor inspira!”* Molière (1622-1673)

Una de las causas más frecuente de morbi mortalidad en el mundo entero, son las infecciones pulmonares y su manejo, tiene un costo anual extraordinariamente elevado. A pesar de disponer de antibióticos, la neumonía es la sexta causa de muerte en general y la número uno dentro de las enfermedades infecciosas. Son particularmente peligrosas entre los ancianos y los sujetos que cursan con problemas

cardiacos u otras enfermedades pulmonares, no se diga entre los inmunosuprimidos y las mujeres embarazadas.

Los microorganismos llegan al sistema respiratorio por diferentes mecanismos, siendo la inhalación de microgotas la puerta de entrada más común. Otras vías son la aspiración de secreciones oro-faríngeas, la diseminación hematógena como sucede en la endocarditis y la extensión de infecciones como es el caso en algunas abdominales. El diagnóstico no siempre es fácil, en particular con los RX convencionales de tórax, el advenimiento de la TAC helicoidal, parece haber mejorado significativamente, la posibilidad de identificarles oportunamente. En ocasiones es indispensable el lavado bronquial y la biopsia del pulmón, sobre todo en casos de complicaciones que ponen en peligro la vida, cuando el tratamiento habitual no ha dado resultados o cuando existen problemas inmunes.

Neumonías.

La infección pulmonar, se origina porque un agente infeccioso patógeno, literalmente, vence a los sistemas de defensa del sujeto, ya sea porque el agente sea muy virulento, la cantidad del inóculo sea apabullante, el sistema inmune esté afectado y no pueda cumplir su función a plenitud, así como cualquier combinación de ellas.

La *neumonía adquirida en la comunidad* (NAC), es una infección por demás común en sujetos tanto inmunosuficientes como inmunodeprimidos, y anualmente se presentan varios millones de casos en el mundo. El 80% de manejan como pacientes ambulatorios y la mortalidad es menor del 1%. El 20% restante, requiere manejo hospitalario y entre ellos, la mortalidad es del 12%. Los factores de riesgo son edad avanzada, EPOC, insuficiencia renal crónica (IRC), insuficiencia cardiaca congestiva, cáncer, diabetes mellitus y alcoholismo. Aunque el germen responsable no se aísla hasta en el 50% de los casos, se mencionan a continuación las más temidas en orden decreciente.

La ocasionada por *Streptococcus pneumoniae*, se presenta clásicamente con un patrón lobar, con opacidad periférica inicial a los RX, que confluye rápidamente, siendo muy comunes los llamados broncogramas aéreos. Después de la inhalación de la bacteria, se produce predominantemente, a nivel del saco, inflamación alveolar. De ahí se disemina al resto del pulmón, pero, más que por el árbol bronquial, lo hace a través de las vías de comunicación colateral como los ya mencionados *canales de Lambert* y *poros de Kohn*, lo que explica porqué no sigue un patrón segmentario de distribución, sino que se extiende rápidamente estando limitada únicamente por la pleura, de ahí el dolor pleurítico característico. Además de la consolidación lobar localizada, puede dar algunas variantes atípicas como la bronconeumónica y la intersticial.

Staphylococcus aureus participa en menor frecuencia, aunque es responsable frecuente, de la variedad adquirida en el hospital. Entre los factores de riesgo que predisponen a su aparición se encuentra el consumo de drogas, diabetes, IRC e infección por virus de la influenza. Se presenta más con un patrón bronconeumónico, afectando el lóbulo inferior. No es raro que se encuentren neumatoceles (Gr. *pneuma*, *pneumatos* = aliento + *kēlē* = hernia, tumor) y niveles hidroaéreos. Hasta

en el 50% de los casos hay derrame pleural el que llega a “*súper infectarse*”. No son infrecuentes los abscesos.

Haemophilus influenzae es un agente causal más o menos común. No es raro que colonice las vías respiratorias superiores en aquellos con algunos problemas pulmonares predisponentes como EPOC. Su patrón de distribución es bronconeumónico y hasta en el 50% de los casos, llega a comprometer a la pleura y el pericardio.

Klebsiella pneumoniae, produce exudados que ocasionan consolidación lobar, no es raro aislarle de ancianos en asilos y entre los alcohólicos.

El calificativo “*neumonía atípica*”, engloba los casos en los cuales no se encuentra un agente causal específico, cursando con síntomas y signos atípicos que no responden a los tratamientos convencionales disponibles.

Entre este grupo, el patógeno más común podría ser *Mycoplasma pneumoniae*, aunque a su vez origina muchas NAC. Causa la infección por cito-toxicidad y el daño se origina por la respuesta inflamatoria del huésped. Con mucha frecuencia, inicia como un cuadro respiratorio superior. Es muy característica la tos no productiva, cefalea, ataque al estado general, fiebre, rinorrea y dolor en el pecho. Produce consolidación segmentaria, algunas veces con atrapamiento de aire y perfusión en mosaico; rara vez ocasiona derrame pleural o linfadenopatía. Afecta más a pacientes jóvenes.

Chlamydia pneumoniae, es otro patógeno atípico, que se caracteriza por ser literalmente, “un parásito intracelular”. Generalmente el cuadro es benigno y excepcionalmente ocasiona la muerte, a pesar de afectar más a viejos. Algunas veces es de distribución multilobar.

Legionella pneumophila, vive en el agua de lagos y ríos, y desde luego puede contaminar equipos de aire acondicionado o condensadores. Los cuadros son más graves que los ocasionados con *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* y hasta el 10% requieren de manejo intrahospitalario ocasionando la muerte en el 14% de las NAC. A menudo, se presenta de inicio con consolidación periférica focal, que se extiende rápidamente hacia todo el lóbulo e incluso, en ocasiones, a otros ipsilaterales al sitio en donde se inició el problema. En la mayoría de los enfermos se llega a hacer bilateral a pesar del tratamiento y entre del 30% al 60% cursan con derrame pleural, que tarda en desaparecer, en promedio, más tiempo que en otros casos. En sujetos inmunocomprometidos, llega a ocasionar cavitación.

La *neumonía por aspiración*, es otra causa de consolidación, la cual se presenta casi siempre en las zonas de declive y a menudo es bilateral, sin embargo cuando la aspiración sucede de pie, el lado derecho es el más comprometido, en el decúbito, se afectan los segmentos posteriores de los lóbulos superiores. Los pacientes alcohólicos están más propensos al igual que aquellos con mala higiene dental. El 90% de éste tipo de neumonía es ocasionado por bacterias anaerobias; a menudo llegan a la consolidación necrosante y la formación de abscesos.

Las *neumonías virales* son particularmente graves en los pacientes ancianos y desde luego en los inmunocomprometidos, sin embargo en general son menos graves que las bacterianas. Entre los virus responsables, se incluyen los de la influenza, adenovirus, sarampión, varicela zoster y citomegalovirus (CMV), siendo

los más comunes, en pacientes sanos, las influencias tipos A y B, predominando entre los inmunodeprimidos los CMV y los herpes virus. No es rara la bronquiolitis, la consolidación y con menos frecuencia el engrosamiento de los septos interlobulares.

Las *neumonías por hongos*, tienden a ser endémicas y regionales. Entre los agentes causantes se incluye *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*. Estos hongos se encuentran en tierras ricas en nitrógeno orgánico, lo que les permite su buen crecimiento. Después de la inhalación de las partículas infectantes, se forma una pequeña área de neumonitis. La mayoría de los sujetos no presentan síntomas, por lo que muy pocos solicitan consulta. La historia natural de estas neumonías es la resolución espontánea, a menos que la dosis inoculante rebase las defensas normales del huésped o éstas estén disminuidas, lo que favorece, la presentación de un cuadro agudo y grave que requiere de tratamiento adecuado de inmediato, ya que siempre existe el riesgo de gran compromiso ventilatorio y posibilidades de diseminación.

Histoplasma capsulatum, vive en tierras contaminadas por el guano de pájaros y murciélagos, en esas zonas se llegan a encontrar anticuerpos hasta en el 70% de los residentes permanentes. La respuesta inicial polimorfo-leucocítica, es habitualmente insuficiente para matar a los organismos inhalados, por lo que se echa mano de linfocitos y macrófagos. No es rara la diseminación temprana hacia los ganglios linfáticos y fuera del tórax. La reparación, con la formación de una cápsula fibrosa alrededor del foco de inflamación, frecuentemente resulta en calcificación. En ocasiones se encuentra el “histoplasmoma”, nódulo pulmonar, que radiológicamente se confunde con carcinoma. A veces hay organo-megalia, y en casos muy graves se presenta hemoptisis, pericarditis, SIRA y muerte.

De evolucionar a la cronicidad, se produce consolidación fibro-cavitaria semejante a la lesión tuberculosa posprimaria. El compromiso de los ganglios mediastinales llega a la necrosis y la fibrosis de los mismos, lo que ocasiona “mediastinitis fibrosante”, pudiendo ocasionar, obstrucción venosa, estenosis bronquial y estrechamiento de las arterias pulmonares. En niños muy pequeños, pacientes con SIDA o aquellos con supresión inmunológica terapéutica, como es el caso de los trasplantados, se disemina frecuentemente, generando una apariencia miliar.

La inhalación de *Coccidioides immitis*, ocasiona varias lesiones, incluyendo consolidación multifocal, innumerables nódulos pulmonares y a veces cavitación. También se llega a diseminar, caracterizándose por una apariencia miliar asociada a linfadenopatía.

Al igual que con otras infecciones por hongos, la ocasionada por *Blastomyces dermatitidis*, puede pasar desapercibida de inicio o sólo dar datos de catarro común. Sin embargo la infección llega a ser rápidamente progresiva con la aparición de opacidades multifocales bilaterales e incluso SIRA. También puede tener presentación miliar.

Neumonías en pacientes inmunocomprometidos.

Estos pacientes, suelen llegar a las salas de emergencia con neumonía grave. Los agentes causales, no sólo son habitualmente diferentes, sino que llegan a dar

manifestaciones distintas de acuerdo al estado inmunológico del sujeto infectado. Por ello, es indispensable establecer una correlación, por ejemplo, en los portadores de SIDA, con la cuenta de CD4; en los trasplantados en relación al tiempo y tipo de inmunosupresión y en los portadores de cáncer, con las dosis y los tiempos en que recibieron quimioterapia.

En los pacientes con SIDA, las neumonías, son complicación frecuente. Entre ellas se encuentran las ocasionadas por criptococcus, CMV, *Pneumocystis jiroveci* (PCJ), micobacterias no tuberculosas y tuberculosas e histoplasmosis diseminada. El empleo de antibióticos, ha cambiado la flora bacteriana, así por ejemplo, ahora son más comunes las ocasionadas por las del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y CMV.

Si la cuenta de CD4+ es mayor de 200×10^6 ce/L, habrá de pensar en neumonía bacteriana. Si están entre 50 y 200×10^6 ce/L, se tendrá que considerar, además de las de origen bacteriano, tuberculosis primaria, PCP u hongos. Por debajo de 50×10^6 ce/L, la infecciones suele ser bacterianas, tuberculosas atípicas, o por PCP, hongos, MAC o CMV.

El *Pneumocystis jiroveci*, (llamado hasta 2002, *P. carini*, y catalogado como protozoario), actualmente se tiende a considerar como un hongo. La profilaxis con antibióticos, ha disminuido mucho su presencia, sin embargo, deberá sospecharse en aquellos pacientes portadores de SIDA, con cuenta baja de CD4 e hipoxia. El agente agresor se puede aislar del esputo o por medio del lavado bronquial. Una característica de éste problema es que, en ocasiones la placa de tórax es normal, sin embargo la TAC muestra opacificación para hilar, con una distribución geográfica de zonas normales de parénquima, intercaladas con zonas lesionadas. En algunos sujetos se detectan neumatocelos, los que son más frecuentes en el lóbulo superior y suelen, al romperse, predisponer al neumotórax o neumomediastino. En menos ocasiones, se presenta con focos de consolidación, masas, cavitación o adenopatías, el derrame pleural es excepcional. A diferencia de la radiología convencional, la TAC de alta resolución (TAC-AR), es tan sensible para demostrar las lesiones de “vidrio esmerilado” que, cuando estas no se demuestran en ella, se da por descartada la neumonía por PCJ.

La deficiencia inmunológica más importante en los pacientes con SIDA, es la alteración de la función de los linfocitos T. También se encuentran comprometidas las células B y la producción de anticuerpos, con lo que se incrementa la sensibilidad hacia los organismos piogénicos. La neumonía bacteriana tiende a presentarse entre estos enfermos seis veces más que en la población general, haciéndose mucho más común en cuanto disminuye la cuenta de CD4+. Cuando se presentan dos episodios por año, se puede hablar de una enfermedad relacionada al SIDA, pero al igual que la población general, ésta se considera como adquirida en la comunicad. El *Streptococcus pneumoniae*, es la bacteria más común en estos casos, incluso la septicemia por neumococo, se incrementa hasta en cien veces. Casi todos los demás casos, se producen por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas*. Clínicamente se comporta igual que la adquirida entre los enfermos de la población general, sin embargo, existe la tendencia a encontrar más cavitación, derrame paraneumónico, y formación de empiema,

sucediendo todo ello en menor tiempo y no siendo raro el aislamiento de hasta dos gérmenes. Existe también, entre éste grupo, una tendencia mayor a presentar, además de la neumonía, la traqueo-bronquitis, que es una inflamación de la vía aérea, que ocasiona dilatación bronquial y engrosamiento de la pared, lo cual, si no es atendido oportunamente, llega a ser irreversible.

Cuando la infección es por hongos, generalmente está involucrado *Cryptococcus*, tendiendo a coexistir con meningitis, siendo más frecuente entre los sujetos con CD4+ inferior a 100×10^6 células; forma nódulos con una marcada tendencia hacia la cavitación. También llega a presentarse diseminación con patrón miliar asociado a linfadenopatía o derrame pleural. La infección por *Aspergillus* es muy rara.

Entre los pacientes *inmunodeprimidos por otras causas*, se encuentran los sometidos a trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas, así como y los que han recibido el injerto de un órgano sólido.

Los trasplantes de *médula ósea* (TMO) o de *células madre hematopoyéticas*, se emplean para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y de algunos tumores sólidos. Requieren de la infusión intravenosa de células hematopoyéticas progenitoras para reemplazar a las células malignas de la médula ósea o sometidas ablación. El trasplante alogénico, implica la transferencia de médula de un donador que puede ser o no un gemelo idéntico. En el autotrasplante, se emplean las células del mismo enfermo. Una de las principales causas de la morbi mortalidad entre estos sujetos son las infecciones pulmonares.

El trasplante alogénico, se caracteriza por una tabla de tiempo que implica periodos de *neutropenia*, *inmunosupresión* y *recuperación*. Cada una de estas etapas implica riesgo.

Durante la fase de neutropenia, los enfermos son particularmente sensibles a infecciones por bacterias, candida y aspergilos. Las bacterianas se relacionan con la granulocitopenia y la mayoría son por Gram-; se comportan de manera semejante a las que se presentan en la población en general, caracterizándose por consolidación multifocal. La neumonía por candida, puede cursar con consolidación focal o multilobular, sin cavitación o adenopatía.

Aspergillus fumigatus, es un hongo muy diseminado en la naturaleza, suele ocasionar daño cuando es inhalado y se puede hacer invasivo en sujetos con granulocitopenia prolongada, ya sea por neoplasia hematológica, trasplante de células hematopoyéticas u órganos sólidos y los que reciben dosis altas de esteroides. *Aspergillus* invade la vasculatura pulmonar y causa trombosis, hemorragia e infarto. Histológicamente se caracteriza por la invasión de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre, encontrándose en su interior las *hifas*. Ocasionan la aparición de nódulos necrótico-hemorrágicos o infartos hemorrágicos en forma de cuña con base pleural. La TAC, permite identificar nódulos rodeados por un halo de vidrio esmerilado, el que corresponde a los infartos hemorrágicos. Ocasionalmente, se llega a presentar aspergilosis invasiva de las vías aéreas.

En las fases tardías del TMO, existe el riesgo de infección por CMV. Los virus suelen ocasionar datos de infección de vías aéreas superiores, pero del 15% y el 30% llegan a presentar neumonía entre 6 o 12 semanas después del procedimiento,

y se considera que se debe a la reactivación de un virus endógeno. De no tratarse puede ser fatal.

Es de esperar que el sistema inmune del paciente, esté llegando a lo normal hasta *un año* después del procedimiento. Ello explica porque suelen existir complicaciones tardías, denominadas así, porque se presentan después de 100 días del TMO. Entre estas se encuentran las infecciones pulmonares por bacterias y ocasionalmente las generadas por micobacterias.

Los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos, están sometidos a los mismos riesgos que los que reciben TMO, sin embargo en ellos existen tres periodos. Durante el primer mes, las neumonías se ocasionan por bacterias nosocomiales, entre uno y seis meses, son más frecuentes las producidas por virus como CMV, Epstein-Barr y herpes simple. Estos virus además de infectar suelen por si mismos, comprometer al sistema inmune, por lo que no es raro, que también aparezcan cuadros generados por PCJ y *Aspergillus fumigatus*. Después de los seis meses, en aquellos con buen funcionamiento del injerto, sólo ocasionalmente llegan a presentar infección y habitualmente los organismos son los mismos que suelen afectar a la población general.

Hasta el momento, aún existe cierta incertidumbre sobre el hecho de que la *diabetes mellitus* sea o no un factor independiente, que aumente el peligro y/o la gravedad de las infecciones pulmonares, de hecho no hay estudios fehacientes que le señalen como un elemento de riesgo para muerte en los primeros 30 días después del inicio de un cuadro neumónico. Sin embargo, se han distinguido dos circunstancias especiales entre estos enfermos. La primera, se refiere a una mayor frecuencia de infecciones ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, bacterias Gram—y *Mycobacterium pneumoniae*. La otra, a la presentación más grave y un franco incremento de la mortalidad, en las producidas por *Streptococcus pneumoniae* y virus influenza. La diabetes predispone a la bacteremia en neumonías por neumococo y existe cuando se presenta una epidemia de influenza, mayor mortalidad e incidencia de neumonía bacteriana y cetoacidosis, entre los pacientes diabéticos. Se recomienda la vacunación de **todos** los pacientes diabéticos con vacunas antineumococo y contra la influenza

Entre las *neumonías emergentes*, se deben considerar al ántrax y el síndrome respiratorio agudo (SRA), además de las muy temidas, que son ocasionadas por cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.

El ántrax, es originado por *Bacillus anthracis*. Suele ingresar al organismo por la piel, el aparato digestivo o por inhalación, siendo el adquirido a través de esta vía el que tiene mayor mortalidad. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos, en los conductos alveolares o los propios alveolos, para ser acarreadas hacia los ganglios peribronquiales y mediastinales, en donde germinan y empiezan a generar toxinas, ocasionando además edema, linfadenitis necrosante, mediastinitis hemorrágica, crecimiento mediastinal y bacteremia. La mayoría de las veces no ocasiona neumonía típica, sin embargo sí existe migración retrógrada a través de los linfáticos, lo que acaba por generar neumonía intersticial perihiliar. No es raro que también curse con derrame pleural. Actualmente se le considera como un serio peligro, dado el ambiente de terrorismo que vive el mundo.

Se incluyen dentro de las llamadas *neumonías ocupacionales*, además del ántrax (manejadores de ganado), a la ocasionada por *Brucella cuis*, considerada por algún país (USA) como arma biológica y la *Coxiella bruneti* que ocasiona la fiebre Q. Entre los que manejan o viven con pájaros, se encuentran casos por *Chlamydia psittaci*, agente etiológico de la psitacosis.

En *individuos mayores de 65 años*, la neumonía es la infección que causa más muertes y es la segunda causa de hospitalización entre este grupo de edad. Se atribuye su virulencia, al hecho de que entre ellos, realmente es la consecuencia de la asociación de otras patologías, como son la malnutrición, neoplasias, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática, diabetes, etc. Los pacientes pierden la capacidad de expectorar, la pared torácica se vuelve rígida, requiriéndose más trabajo para ventilar, los que se acentúan por agresiones como la cirugía o las fracturas. El transporte muco-ciliar disminuye, así como el reflejo tusígeno, con lo que se incrementa muchísimo el riesgo. Así mismo, las alteraciones en la cavidad oral como la xerostomía y la disminución de la higiene, predisponen a la colonización de bacterias entéricas Gram—y *Staphylococcus aureus* que son los que más se aíslan de la placa dental. La orofaringe, se coloniza fácilmente por *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* y la neumonía resulta de la regurgitación y aspiración de dicha flora, sobre todo si existe disfagia.

Actualmente, con la aparición de *bacterias resistentes a los antibióticos*, el tratamiento de las neumonías, se ha hecho muy complejo, sobre todo para el manejo de pacientes con enfermedades cardíacas, diabetes, asma, infección por VIH, leucemia y otros padecimientos pulmonares. Es recomendable que los médicos estén informados acerca de las cepas responsables en sus zonas de trabajo, de las existentes en las áreas geográficas de donde provienen los enfermos y particularmente de las aisladas en los nosocomios. Dentro de este grupo, se deben incluir las neumonías adquiridas en el hospital (NAH) y las asociadas al empleo de ventiladores (NAV), las que por cierto se tornan más graves en cuanto más sangre se les trasfunde a estos enfermos. Por definición, las NAH son aquellas que se presentan después de dos días de hospitalización, en un paciente que ingresó sin infección pulmonar y aunque difícil, es fundamental agotar todos los recursos para establecer el diagnóstico bacteriológico, cosa no sencilla porque es posible que el enfermo ya esté recibiendo antibióticos, además de estar conectado a un ventilador, y/o tener líneas venosas.

Entre las *complicaciones de las neumonías*, se encuentran abscesos, la insuficiencia respiratoria, derrame pleural, colapso pulmonar, metástasis sépticas y hemoptisis.

Los *abscesos* se originan por la destrucción de parénquima pulmonar, siendo muy frecuentes en las neumonías por aspiración. Entre los agentes causales, se incluye *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; participa ocasionalmente *Streptococcus pneumoniae*.

De no tratarse oportunamente, llegan a complicarse con hemoptisis. En algunas ocasiones son múltiples, aunque uno tiende a ser más grande. Cuando se comunica con una vía aérea, se crea un nivel hidroaéreo fácilmente visible a los RX convencionales.

La *IRA*, es una de las principales causa de muerte en las neumonías por neumococo. Se caracteriza por la franca falla pulmonar, reduciéndose la oxigenación de tal forma, que es la hipoxemia severa la que pone en peligro la vida del enfermo.

La *bacteremia*, es frecuente sobre todo cuando el agente causal es una bacteria Gram-, entre las que se incluye *Haemophilus influenzae*.

El *derrame pleural* se presenta hasta en el 20% de los casos de neumonía, la mayoría de ellos son estériles, sobre todo cuando la bacteria responsable es *Streptococcus pneumoniae*. Cuando el proceso infeccioso obedece a *Staphylococcus aureus* o a *Klebsiella pneumoniae*, el derrame tiende a infectarse y a convertirse en empiema.

El *colapso pulmonar* es una rara complicación de la neumonía, sobre todo de la ocasionada por *Streptococcus pneumoniae*. También puede darse como complicación de la toracentesis al tratar de aliviar un derrame pleural.

Se mencionó con anterioridad que las neumonías por *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, son menos agresivas en términos generales. Sin embargo dado que la primera ocasiona inflamación severa en la pared de los vasos, se ha considerado la posibilidad de que la Chlamydia, puede ocasionar daños tardíos por la respuesta del sistema inmune a la inflamación, por ejemplo de las arterias coronarias, lo que podría generar aterosclerosis y en consecuencia infartos e incluso accidentes vasculares cerebrales por engrosamiento de las carótidas. *Chlamydia* y *Mycoplasma pneumoniae*, se han relacionado a casos de asma grave en adultos.

Los *virus respiratorios* son agentes patógenos que causan neumonías en los extremos de la vida. En 1918, una pandemia de influenza, ocasionó entre 40 y 100 millones de muertes en el mundo, sin duda muchas más que las que se dieron en los campos de batalla de la primera guerra mundial (1914-18). La aparición de los corona virus más su diseminación ocasionando el *síndrome severo respiratorio agudo* (SSRA) y la influenza aviar que puede pasar al hombre, han alarmado no sólo a los profesionales de la salud, sino al público en general. Recientemente ha sucedido algo semejante con una infección respiratoria viral llamada “gripe porcina”.

La fisiopatología de estas infecciones virales no es fácil de comprender, ciertamente no se trata de algo tan simple como “un germen = una enfermedad” ya que los virus modifican los efectos de las bacterias coinfectantes. Los mecanismos que interactúan incluyen la pérdida de las barreras físicas con lo que se favorece la invasión tisular, la disminución de la actividad mucociliar, la destrucción, depresión o desregulación de los componentes del sistema inmune, el aumento de la adherencia a las células epiteliales, la creciente aereosolización y dispersión de los agentes coinfectantes e incluso la producción de anticuerpos que bloquean la respuesta inmune.

Se dan en los extremos de la vida. Los niños no tienen inmunidad y sus vías aéreas son pequeñas e inmaduras. Las reinfecciones en los ancianos se originan por envejecimiento inmunológico, que coexiste con un territorio afectado por problemas crónicos.

Los más conocidos son los virus influenza, existiendo también los sinciciales (VRS), parainfluenza, metaneumovirus, los coronavirus, rinovirus y herpes simple.

Los cuadros, rara vez se pueden distinguir clínicamente de las neumonías por bacterias.

El *síndrome severo respiratorio agudo* (SSRA) fue descrito durante el otoño del 2002, considerándose como de peligro mundial desde 2003, cuando el Dr. Urbani de la OMS, diagnosticó neumonía viral, en un hombre de negocios que viajó desde la provincia China de Guangdong a través de Hong Kong hacia Hanoi. El paciente murió de la enfermedad y el Dr. Urbani, falleció por la misma causa, un mes después. Ahora se sabe que se trata de un *corona virus*, que “brincó” de los animales al hombre. Se han identificado otros enfermos alrededor del mundo, aunque se piensa que actualmente estamos en un periodo “interepidémico”. El cuadro se caracteriza clínicamente por fiebre, disnea, tos no productiva, escalofríos, ataque al estado general y mialgias. Puede ser una enfermedad, transitoria y autolimitada, pero ha ocasionado la muerte hasta del 11% de los casos. Generalmente se presenta con consolidación periférica en las zonas pulmonares inferiores, que de progresar, establecen un pronóstico sombrío. No se asocia a linfadenopatía ni derrame. Actualmente se estudia una vacuna, la cual parece ser segura y bien tolerada.

Otro que podría estar “brincando” de las aves hacia los humanos, es el causante de la influenza aviar, conocido como Influenza Tipo A sub tipo H5N1. Aún se han comunicado pocos casos (2008 ad.), y estos sólo en manejadores de aves sin evidencia de transmisión por el hombre. Llega a ser fatal.

Al momento de escribir estas líneas (otoño 2009), se vive una alerta epidemiológica precisamente por el llamado virus AH1N1, responsable de la ya mencionada gripe porcina, aunque en realidad nada tiene que ver los marranitos, excepto que el AH1N1 comparte dos genes de virus que se han aislado en ellos.

Finalmente, la epidemiología y las expresiones clínicas de las enfermedades respiratorias infecciosas, dependen de las características de las interacciones entre los agentes infecciosos circulantes, humanos infectados o en riesgo de estarlo y el medio ambiente en el que se desenvuelven. Hoy en día, si no se toman en cuenta al o a los agentes infectantes, al huésped y el ambiente, se estarán perdiendo la oportunidades para prevenirles, tratarles adecuadamente y establecer las medidas de control para evitar su diseminación.

En esta época, además de antibióticos que suelen ser efectivos para el tratamiento, tenemos vacunas contra las cepas más comunes de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

Es evidente que las próximas pandemias del mundo moderno pondrán en peligro a toda la población mundial, la que estará sometida a la infección viral con el enorme riesgo de infecciones respiratorias fulminantes debidas a contaminación bacteriana secundaria. De hecho, con el asunto del AH1N1, incluso se ha generado tanto pánico, que se han mantenido en cuarentena a miles de viajeros en distintas partes del mundo; después de todo, ya vivimos en una aldea global.

Obviamente, en estos momentos, si bien quizá no sea posible disponer de suficientes vacunas antinfluenza ni agentes viroestáticos, si podemos prevenir brotes de neumonía y meningitis, dos de las infecciones secundarias más temidas por que acompañan a la influenza, originadas por *Haemophilus influenzae*.

Infecciones pulmonares por micobacterias.

Tuberculosis.

La tuberculosis (TB) se ocasiona por los bacilos del complejo del *Mycobacterium tuberculosis* entre los se incluyen, además de *M. tuberculosis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. bovis* y *M. canetti*.

La tuberculosis actualmente, debe considerarse como una verdadera crisis de la salud pública, acualmente 2 mil millones de seres humanos la padecen (un tercio de la población mundial), presentando anualmente infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* unos 8 millones. Por la enfermedad fallecen en el mismo periodo unos 2 millones. Afecta a todos los grupos de edad, desde los neonatos (congénita) hasta las personas ancianas en las cuales si bien puede deberse a infección inicial, la mayoría quizá sean por la reactivación de una infección latente. Por cierto, estas infecciones latentes son realmente una amenaza permanente, ya que son difíciles de controlar y en cualquier momento pueden activarse y contagiar a sujetos en ambientes en donde se pensó que la enfermedad no existía.

M. tuberculosis se transmite por medio de partículas aéreas minúsculas, con diámetro de entre 1 a 5 μm . Desde luego, la transmisión depende de la cantidad de bacterias que se excreten y duración de la exposición. Sin embargo, se considera que realmente sólo se requiere que se depositen entre una y cinco bacterias en el alveolo terminal, para dar inicio a una enfermedad neumónica modesta, típica de la tuberculosis primaria, la que a menudo pasa desapercibida, pero que puede ocasionar bacilemia y en consecuencia, siembras en otro órganos, con lo que queda la posibilidad de la reactivación en sitios extrapulmonares. A partir de ese momento, se establece un balance precario entre el huésped y el patógeno. El 5% de los casos, durante los siguientes dos años, pasa de latente a enfermedad activa y en otro 5% se puede activar en etapas tardías de la vida, siendo posible desde luego, que pueda darse una nueva infección por otra cepa de *M. tuberculosis* sobre todo si tienen inmunodeficiencia o se exponen a una carga exagerada del “nuevo” bacilo. Aunque la mayoría de los casos siguen localizándose en el pulmón, con el advenimiento del SIDA, se han incrementado los casos de localización extrapulmonar entre los que se incluyen los ganglios linfáticos, la pleura, los huesos, las articulaciones, el aparato genitourinario, el SNC, abdomen, y pericardio.

La *bacilemia tuberculosa* durante el embarazo suele generar infección de la placenta y de las vías urinarias de la madre, las cuales pueden ser transmitidas al feto por vía hematológica, por diseminación de la infección placentaria, a través de la vena umbilical o por aspiración o ingesta del líquido amniótico contaminado. Por la vía hematológica, se originan complejos primarios en el hígado o los pulmones; por la ingestión o aspiración del líquido amniótico contaminado, infecciones pulmonares o gastrointestinales. El problema se llega a dar hasta en 3 de cada 100 bebés nacidos de madres con tuberculosis activa.

El diagnóstico se hace por la placa de tórax y el examen del esputo a base del frotis y el cultivo. Aunque la mayoría de las veces, se recurre al esputo expectorado espontáneamente, a veces sólo es posible obtener una buena muestra por expectoración inducida. En algunas ocasiones, cuando las tinciones son

negativas, pero existe evidencia radiológica de lesión pulmonar, hay que llegar a la broncoscopia y/o la biopsia pulmonar. Además de la tinción de Ziehl-Neelsen, la de fluorescencia de auramina naranja detecta 7 de cada diez casos empleando tres muestras de esputo con falsas negativas en dos de cada 10. No importa si la muestra es de esputo acuoso o viscoso. Obviamente, cuando se encuentra un granuloma caseoso, deberá considerarse como tuberculoso, hasta que se demuestre lo contrario. No hay que olvidar que las micobacterias no-tuberculosas también pueden ocasionar granulomas necrosantes. El estadio del SIDA, puede afectar las características histopatológicas de las biopsias. La prueba estándar de oro, es el cultivo y es muy deseable realizar las pruebas de susceptibilidad a los fármacos.

Actualmente es posible efectuar una determinación rápida por medio de la prueba de amplificación del ácido nucleico y la reacción en cadena de la polimerasa.

Lesiones pulmonares por micobacterias no tuberculosas.

A medida que han ido disminuyendo los enfermos de tuberculosis pulmonar, se han ido incrementando los de lesiones por micobacterias no tuberculosas (MNT), habiéndose aislado casos en todo el mundo. Hasta en el 2% de las catalogadas de inicio como de tuberculosas, se ha identificado que las lesiones pulmonares se deben a MNT. Las más aisladas son las que integran el complejo *Mycobacterium avium* (CMA).

Las lesiones frecuentemente, también son cavidades que al igual que en la TB, se tienden a localizar más en los lóbulos superiores. Sin embargo, los pacientes suelen ser más viejos y **no** existe el antecedente de contagio entre sus familiares. Tienden a ser fumadores crónicos y/o alcohólicos, con alteraciones pulmonares previas. Generalmente se manifiestan por tos, productiva, disnea, hemoptisis y algunos datos sistémicos como astenia, adinamia, pérdida de peso, y sudoración nocturna, llegando a fallecer por insuficiencia respiratoria.

En otras ocasiones, la enfermedad se presenta con *bronquiectasias fibro nodulares* sin lesiones cavitarias, que se manifiestan por tos y producción de esputo, llegando, en algunos casos de larga evolución, a presentar hemoptisis. A estas bronquiectasias fibronodulares, también se les conoce como “*síndrome de Lady Windemere*”, personaje en la obra de Wilde del mismo nombre. Se considera que las mujeres mayores adquieren la enfermedad, porque tienden a suprimir la tos voluntariamente, acumulándose las secreciones infectadas en los lóbulos medio y la lingula. Estos cambios también pueden ser generados por otras MNT como *M. abscessus* y *M. kansasii*, además de las del CMA.

Se han encontrado casos de pacientes expuestos a soluciones contaminadas con MNT, con un padecimiento denominado *neumonitis hipersensitiva* (NHS). También se han descrito, en pacientes con el antecedente de haberse metido a una tina con agua caliente, un cuadro de enfermedad granulomatosa pulmonar, que se ha denominado “*pulmón de la tina caliente*”; se han aislado casos idénticos entre salvavidas que trabajan en piscinas de agua dulce. La mayoría, al dejar de usar la bañera, se curan espontáneamente, aunque en ocasiones se les maneja con esteroides y/o antibióticos, pero recurren al volver a usarla. No hay que olvidar que

algunas MNT, crecen en donde se han destruido otras bacterias con soluciones de cloro. Los empleados de la industria metalúrgica, emplean con frecuencia líquidos y aerosoles contaminados con *M. immunogenum* y entre ellos se ha descrito un cuadro similar.

Algunas MNT se han aislado en pacientes con lesiones como neumoconiosis, cicatrices tuberculosas, bronquiectasias y proteinosis alveolo pulmonar.

Las infecciones por MNT, son relativamente frecuentes en portadores de fibrosis quística, aumentando el riesgo con la edad. También los son, aunque en menor proporción en los sujetos trasplantados y en los portadores de SIDA (*M. kansasii*, *M. xenopi*).

Los esquemas de tratamiento *muy activo* con retrovirales, han mejorado sin duda el pronóstico de los pacientes que viven con SIDA, sin embargo algunos presentan al inicio del manejo, gran deterioro y aún fallecimiento. El cuadro se caracteriza por agravamiento de los síntomas, empeoramiento de la linfadenopatía, infiltrados pulmonares y derrames pleurales. A esto se le ha llamado *síndrome inflamatorio de la reconstitución inmune* (SIRI). Se piensa que la caída de los niveles del ARN del VIH y el retorno de la función inmune, incluyendo el aumento de CD4+, restaura la capacidad para montar una respuesta inflamatoria tanto para los antígenos infectantes como los no infectantes, lo que hace que en los pacientes infectados con otros organismos, como los integrantes del CMA, se lleguen a deteriorar clínicamente. *M. avium* es la causa más común de SIRI debido a MNT.

En conclusión, el cirujano debe estar informado del hecho que las enfermedades por MNT, se han incrementado dado los casos cada día más frecuentes de pacientes inmunosuprimidos. Claro, queda la duda si hay más casos o son mejores los métodos de detección e identificación, sin embargo el hecho es que ya no son un diagnóstico excepcional.

Neumonitis y neumonía por aspiración.

La *aspiración*, se define como la inhalación del contenido orofaríngeo o gástrico hacia la laringe y el tubo trayecto respiratorio bajo. Dependiendo de la cantidad y las características del “aspirado”, la frecuencia con que se aspire y la respuesta del sujeto al material, se suelen describir varios síndromes pulmonares. Entre ellos, se encuentra el de Mendelson (1913-) ocasionado por la inhalación del contenido gástrico estéril y la neumonía por aspiración que es un proceso infeccioso ocasionado por la inhalación de secreciones orofaríngeas, altamente colonizadas por bacterias patogénicas; ambas patologías, aunque al parecer están superpuestas, realmente son diferentes. Dentro de los otros síndromes por aspiración, se incluye la obstrucción de las vías aéreas, los abscesos pulmonares, la neumonía lipóide, la fibrosis crónica intersticial y la neumonía por *Mycobacterium fortuitum*.

El *síndrome de Mendelson* (neumonitis por aspiración de jugo gástrico), no sólo es una enfermedad grave sino potencialmente mortal, sobre todo entre los ancianos y los pacientes hospitalizados. No obstante de que es frecuente y grave, a menudo no se diagnostica por lo que el manejo es incorrecto. Entre las fallas, la más frecuente es no diferenciar a la neumonitis por aspiración de la neumonía por la misma causa, otra es la tendencia a pensar que todas las complicaciones

pulmonares de la aspiración, son de naturaleza infecciosa, seguida del error para reconocer el espectro bacteriano y la idea equivocada de que ¡hay que ver a la aspiración en el momento que sucede!, para hacer el diagnóstico.

Se presenta en pacientes con problemas de la conciencia como aquellos bajo el influjo de drogas, accidente cerebro vascular o bajo anestesia; de hecho el riesgo aumenta al bajar la calificación en la escala de coma de Glasgow. El paso del contenido gástrico, ocasiona quemadura química tanto en el árbol traqueobronquial como el parénquima pulmonar, lo que despierta una severa reacción inflamatoria, dividida en dos fases, una inmediata por la acción misma del ácido sobre las células que cubren la interfase alveolo-capilar y otra tardía, caracterizada por la llegada de los neutrófilos hacia el intersticio pulmonar y los alveolos, con datos histológicos típicos de la inflamación aguda. En este estadio, las bacterias *no* son el problema, a menos que el paciente este bajo el influjo de inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o bloqueadores H₂, recibiendo alimentación enteral o cursando con obstrucción intestinal, ya que en estos casos, la respuesta inflamatoria, se suele deber tanto a la acción bacteriana como al estímulo químico.

El cuadro puede ser desde dramático hasta casi silencioso. En la primera presentación, suele encontrarse contenido gástrico en la orofaringe, sibilancias, tos disnea, cianosis, edema pulmonar, hipotensión e hipoxemia, cuadro que se agrava a minutos pudiendo llegar a la muerte. Otros enfermos sólo presentan desaturación arterial con sólo la evidencia radiológica de la aspiración, por lo que se le llama “aspiración silenciosa”. La mayoría se encuentran en medio de los extremos, cursando con tos y sibilancias. El manejo inmediato, es la aspiración.

La *neumonía por aspiración* se debe a la inhalación de material **colonizado** por bacterias que entran directamente con el aspirado. No es raro que en estos casos se aísle *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* “asentados” en la oro y la nasofaringe, los cuales también pueden ocasionar neumonía adquirida en la comunidad, pero que sin embargo no se acompañan de los datos radiológicos típicos de la neumonía por aspiración. En la práctica, quizá hasta el 50% de nosotros, aspiremos un poco de nuestras secreciones orofaríngeas durante el sueño; sin embargo la combinación de una carga bacteriana baja, la tos fuerte, el transporte ciliar activo y los mecanismos humorales e inmunes intactos permiten la eliminación de material infeccioso, resolviéndose sin mayor secuela. Sin embargo si la cantidad es excesiva y/o los mecanismos de defensa fallan, se presenta la neumonía. En estos enfermos, el episodio no se suele notar, sólo se diagnostica, cuando en un paciente de riesgo, se tiene cambios radiográficos en un segmento broncopulmonar. Hay que recordar que aquellos que aspiraron en decúbito, presentan alteraciones en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y en los segmentos apicales, de los lóbulos inferiores. De aspirar estando sentados los más comprometidos son los segmentos basales de los lóbulos inferiores. Es indispensable que el clínico sospeche la aspiración “crónica” o recurrente, en los casos de enfermos con infiltrados bilaterales en los lóbulos inferiores con fiebre y que responden bien a los antibióticos. En tal caso, el siguiente paso es a considerar éste cuadro, como parte de otra enfermedad y no como la patología principal, para ello deberá considerar la posibilidad de que el paciente curse con disfunción neuromuscular bulbar,

obstrucción y/o alteración motriz esofágica o pérdida periódica de la conciencia. Como ejemplo, se cita la enfermedad de Graves, que llega a ocasionar miopatía bulbar o alteraciones en la motilidad de la faringe y con ello dar pie a neumonías repetidas; cuyo manejo definitivo, lógicamente es controlar el hipertiroidismo.

En general, los focos infecciosos ocasionados por aspiración, tienen una marcada tendencia a la cavitación y formación de abscesos por lo que deben ser tratados oportunamente, lo que de entrada se hace preferentemente con antibióticos contra Gram.

El *absceso pulmonar no asociado a neumonía*, puede ser único o presentarse varios a la vez. Realmente, histológicamente no difieren de los que se presentan en otras partes de la economía. La mayoría de los enfermos tienen caquexia, están mal alimentados o inmunocomprometidos, soliendo originar por vía hematógena o ser de origen local. La mayoría, son polibacterianos, muchas son bacterias provenientes de la boca, aunque en algunas ocasiones no se logra identificar al agente patógeno.

El *Streptococcus pneumoniae*, es sin duda la bacteria que más ocasiona los de *origen hematógeno*, aunque se suelen aislar varios anaerobios. Ya se ha mencionado la participación de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Actinomyces* y *E. histolytica*. Los infartos por émbolos contaminados, como sucede con los del talco no estéril, que inadvertidamente se inyectan los drogadictos y que se impactan en las ramas de la arteria pulmonar, son una modalidad dentro de los inmunocomprometidos, como sucede también en la invasión del tejido pulmonar y de los vasos por hongos como *Aspergillus fumigatus*. Las heridas penetrantes, el carcinoma, la aspiración de cuerpos extraños, líquidos, piezas dentales fibras etc. todas contribuyen también a la aparición de las colecciones purulentas que pueden ser como ya se ha señalado, únicas o múltiples. Muchos suelen responder al manejo médico con antibióticos, sin embargo la broncoscopia y en su caso la cirugía son en algunas ocasiones indispensables, sobre todo en casos de cuerpos extraños, bronquiectasias, destrucción muy extensa o nula mejoría a pesar de un manejo adecuado. El drenaje percutáneo, ayuda en ocasiones, en otras la lobectomía es inevitable.

Neumonías no infecciosas.

“Busca y lo vas a encontrar, lo que no indagues, pasará desapercibido”

Sófocles (496-406)

Esto se cita como un apartado porque existen algunas enfermedades pulmonares **no infecciosas** que clínica y radiológicamente son muy semejantes a las bacterianas. Entre ellas, además de los émbolos pulmonares ya descritos, se incluye la neumonitis por hipersensibilidad, reacciones a ciertos medicamentos, manifestaciones pulmonares de enfermedad reumática, síndromes de hemorragia alveolar y algunas idiopáticas como las neumonías eosinofílica y lipóide, así como la proteinosis alveolar.

La *neumonitis por hipersensibilidad* es un cuadro agudo, febril con leucocitosis periférica, ocasionado por la reacción inmunológica que despierta una serie de

sustancias inhaladas. Puede ser aguda, subaguda o crónica, dependiendo del grado de exposición y la susceptibilidad del enfermo. El cuadro se da al momento de darse el contacto o incluso horas después; son periódicos, pero con tendencia a agravarse y llegan a generar fibrosis intersticial. Una variante, es la *fiebre por inhalación* en la cual hay leucocitosis periférica, pero sin o con neumonitis mínima, el extremo llega a ser la neumonitis hemorrágica.

Las *neumonitis por medicamentos*, se presentan con infiltrados pulmonares y fiebre, cuadro que no mejora con la administración de antibióticos, pero desaparece al discontinuar el medicamento.

Las manifestaciones pulmonares de las *enfermedades reumáticas* son frecuentes. De ellas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, polimiositis/dermatomiositis y el síndrome de Sjögren, son las que más afectan al pulmón, de hecho a veces, la manifestación inicial de la enfermedad es una falla respiratoria aguda sumamente grave. En todas ellas, los cambios predominantes son la inflamación y la fibrosis, pero la localización anatómica tiende a variar; algunas son lesiones típicas como lo son los nódulos reumatoideos o la hiperplasia linfoide. El manejo con inmunosupresores complica las cosas, tanto por la toxicidad de los mismos como por la predisposición que generan a las infecciones. Por último, llegan a confundir al clínico haciendo que con frecuencia se consideren como casos de neumonías intersticiales idiopáticas lo que retarda el tratamiento adecuado. Desde luego las manifestaciones respiratorias, afectan la calidad de vida de los enfermos.

Los síndromes de *hemorragia alveolar difusa*, se presentan frecuentemente entre los portadores de vasculitis, sobre todo de pequeños vasos como es el caso de la granulomatosis de Wegener, la poliangeitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss. Así mismo se le llega a encontrar en el síndrome de Goodpasture, en las enfermedades de la colágena, entre los inhaladores de cocaína, en las respuestas adversas a algunos medicamentos, en problemas de la coagulación e incluso en reacciones a la transfusión de sangre. La hemorragia proviene tanto de las vénulas como de los capilares y las arteriolas.

Las *enfermedades eosinofílicas* del pulmón, constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones, caracterizados por la presencia de muchos eosinófilos como componentes de los infiltrados celulares inflamatorios de las vías aéreas y del parénquima pulmonar, que clínicamente cursan con signos clínicos y datos radiológicos que evidencian un padecimiento respiratorio, acompañados de eosinofilia en la sangre periférica, esputo y en las muestras del lavado bronco-alveolar

La *neumonía eosinofílica crónica* es rara, el 90% de los enfermos con un cuadro neumónico, tienen eosinofilia y radiológicamente presenta infiltrados pulmonares periféricos; en ocasiones hay linfadenopatía mediastinal. Histológicamente se observan infiltrados eosinofílicos en los alvéolos y el intersticio. Llama la atención la dramática remisión con la administración de esteroides, sin embargo el 58% de los enfermos recaen al suspender el tratamiento.

La *neumonía eosinofílica aguda*, es muy similar clínica y radiológicamente a otras neumonías y debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial. La eosinofilia

periférica obliga a pensar en ella, la biopsia afirma el diagnóstico y la rápida respuesta a los esteroides la reconfirma.

La *angitis granulomatosa alérgica*, también conocida como síndrome de Churg-Strauss, no es un padecimiento típico del pulmón, las alteraciones a este nivel son parte de un síndrome complejo que se caracteriza por la vasculitis eosinofílica que afecta a varios órganos y cursa con eosinofilia en sangre periférica. A diferencia de las mencionadas anteriormente, ésta enfermedad inicia con un cuadro asmático y rinitis alérgica; lo que debe orientar al diagnóstico, además del hecho de que después evoluciona a la fase de vasculitis.

Las *enfermedades helmínticas*, sobre todo en la fase migratoria al inicio de la infección, sin duda, son la causa más común de neumonía eosinofílica. Se distinguen por cursar con infiltrados pulmonares y eosinofilia marcada, como es el caso de *Ascaris lumbricoides* cuyas larvas pasan a los pulmones en donde, atraviesan los capilares para llegar a los alvéolos a donde maduran. Ese paso transpulmonar genera el síndrome descrito por Löeffler (1887-1972), caracterizado por tos seca, molestia retroesternal, dolor de garganta, fiebre y sibilancias, con eosinofilia periférica e imagen radiológica de infiltrados ovales de varios centímetros, los que desaparecen espontáneamente.

La *proteinosis pulmonar alveolar* (PPA) es un padecimiento raro (<500 casos), caracterizado por el acúmulo de un material lipo-proteináceo dentro de los alveolos. Hasta la fecha no ha sido posible explicar del todo su patogénesis, reconociéndose las formas congénita, secundaria e idiopática. Entre las causas de la secundaria se han identificado exposición al ambiente, problemas hematológicos o neoplásicos y alteraciones o enfermedades inmunológicas y aunque en algunos casos se asocia a infección por *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus, VIH, micobacterias y nocardia, éstas no se consideran como las responsables del problema ya que no está claro, que la infección se deba a la mala función de los macrófagos. En la variedad congénita, es posible que existan mutaciones del gene codificador de la proteína B del surfactante; también se han comunicado defectos en el factor estimulante de las colonias de granulocitos. De la información anterior, se desprende que aún no existe una explicación muy clara del origen de éste problema. El estándar de oro para efectuar el diagnóstico es la biopsia quirúrgica de pulmón. El lavado bilateral total de los alveolos, procedimiento que se efectúa bajo anestesia general, permite la obtención de líquido lechoso, que debe su apariencia a la presencia de un material proteináceo granular, eosinofílico y acelular, además de macrófagos espumosos con inclusiones intracelulares resistentes a la diastasa. Los anticuerpos descritos se llegan a encontrar hasta en el 90% de los casos, aunque en muy pocas ocasiones también se han hallado en muestras obtenidas de voluntarios sanos. La evolución es variable, en algunos, hay remisión espontánea, en otros, síntomas moderados que permanecen estables, otros más se deterioran rápidamente. El manejo en estos casos es el lavado pulmonar total y desde luego apoyo ventilatorio.

La *neumonía lipóide* es rara; se origina ya sea por la aspiración o inhalación de aceites minerales, vegetales o animales y más raramente (2%) por la ingesta excesiva de sustancias oleosas. como la vaselina. Una vez que se inhala, el aceite se fagocita por los macrófagos que llenan el alveolo y distienden sus paredes,

ocasionando neumonitis aguda y crónica; en ocasiones el aceite no es fagocitado o queda libre en ese espacio cuando muere el macrófago que no lo puede digerir. Con el paso del tiempo, los mismos macrófagos transportan el aceite hacia los septos interlobulares, en donde ocasionan granulomas localizados y fibrosis pulmonar.

Además de la predisposición que ocasionan los problemas de mal funcionamiento faríngeo o esofágico, también se encuentran casos en niños con labio leporino y paladar hendido, o entre los sujetos que han empleado por años productos intranasales con aceite. En la placa de RX se identifica consolidación del espacio aéreo ya sea como una masa irregular o un patrón reticulonodular. En los casos por absorción intestinal, el patrón de la alteración es más homogéneo. La prueba diagnóstica por excelencia es el lavado bronquial, por medio del cual se obtienen macrófagos con los lípidos y gotas de aceite en la superficie del líquido; la biopsia obviamente también es de utilidad. Se maneja con esteroides y lavados bronquiales.

Desde 1983, se ha empleado el calificativo de *lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión de productos sanguíneos* (LPARTPS), con el objeto de describir un conjunto de cuadros clínicos y resultados de laboratorio que se presentan durante las primeras seis horas después de la administración de componentes del tejido hemático, entre los que se incluye sangre total, paquete globular, aféresis o plaquetas derivadas de sangre total, plasma fresco congelado, granulocitos, inmunoglobulina intravenosa y crioprecipitados. Actualmente se le considera como el principal peligro no infeccioso de la transfusión sanguínea.

Se caracteriza, por el inicio súbito de alteraciones respiratorias semejantes a las que son típicas de la IRA que complica a los casos de trauma severo o sepsis, pero que sólo se presenta, después de la transfusión de los productos ya mencionados. Generalmente esto sucede entre unos minutos hasta seis horas posteriores a la infusión, aunque algunos se han descrito hasta 48 hr., después. El cirujano y su equipo, deben tomar nota de que durante el procedimiento quirúrgico, se puede dar el problema y sin embargo estar enmascarado por el manejo anestésico, en cuyo caso es imposible, por lo menos clínicamente, identificar con facilidad IRA; en éstas circunstancias, al igual que los enfermos en la UCI intubados y con soporte ventilatorio, es indispensable interpretar adecuadamente el estado de oxigenación y las características de la función pulmonar. La mayoría de los casos se caracterizan por disnea e insuficiencia respiratoria que obliga a la ventilación mecánica hasta en el 70% de los pacientes; la cianosis es notoria y se documenta hipoxemia, hipotensión y fiebre. Los datos a la auscultación, contrastan con los hallazgos radiológicos, ya que poco es lo que escucha y mucho lo que se ve, debido a que las RX muestran infiltrados graves y prácticamente no existen estertores. En base a esto, se ha sugerido que se considere LPARTPS a todo cuadro de IRA dentro de las primeras seis horas posteriores a una transfusión, **sin** datos de sobrecarga circulatoria pero con datos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales, al que se suma hipoxemia: $Pa_2/FiO_2 \leq 300$ u oximetría de pulso $< 90\%$ respirando aire ambiente y sin antecedente de LPA por otra causa.

Hasta el momento, no es posible atribuir con claridad a un mecanismo en particular la causa del problema, aunque se han considerado algunos como algunos

mediados por anticuerpos y otros no mediados por anticuerpos, sin embargo ninguno ha sido plenamente corroborado y como consecuencia, no es posible en estos momentos, señalar con certeza, que se debe hacer para prevenirle. La mejor recomendación, es no olvidar que las transfusiones tienen riesgo y que éstas sólo se deben indicar con la certidumbre clara de que los riesgos son menores en proporción a los beneficios que se buscan.

Patología neoplásica traqueo-bronquial y pulmonar.

Los **tumores primarios de la tráquea**, habitualmente son benignos en los niños y malignos en los adultos. A pesar de que los enfermos se presentan con datos de obstrucción ventilatoria, a menudo se retrasa el diagnóstico, por lo que la mayoría de los enfermos llegan con estadios avanzados.

Estas neoplasias se suelen originar del epitelio respiratorio, las glándulas salivales y de las estructuras mesenquimatosas de la traquearteria. Como ya se dijo, en los adultos el 90% son malignos, en contraste con los de los niños que ocupan entre el 10% y el 30%. En dos tercios de los casos, las neoplasias son carcinomas de células escamosas (CCE) o carcinomas adenoideos acinares quísticos (CAQ), entre el tercio restante, se encuentran un grupo muy heterogéneo de lesiones benignas y cancerosas. El CCE predomina en varones entre la sexta y la séptima década, mientras que el CAQ, además de distribuirse igualmente entre los sexos, afecta a una población más joven, entre la cuarta y la quinta década. El CCE, es exofítico o ulcerativo, está íntimamente asociado al empleo del tabaco, se suele localizar en cualquier sitio de la tráquea y la mayoría de los enfermos ya tienen metástasis pulmonares o mediastinales al momento del diagnóstico, sin ser excepcional que existan lesiones neoplásicas sincrónicas o metacrónicas, dado que hasta el 40% de los tumores se pueden desarrollar antes, al mismo tiempo o después en otros sitios como la orofaringe, laringe o pulmón. De manera diferente, los de la variedad adenoidea quística, no se relacionan con el tabaco, tienen tendencia a diseminarse tanto por el plano submucoso como perineural, y en sólo el 10% de los pacientes se encuentran metástasis linfáticas loco-regionales o a distancia, además suelen crecer lentamente incluso durante varios años sin tratamiento alguno. En los niños, los tumores habitualmente se originan en la pared posterior de la tráquea cervical y lo hacen entre el periodo neonatal y los 14 años.

Acostumbran causar los signos típicos ya descritos de la obstrucción (disnea, sibilancias y estridor), irritación mucosa y ulceración (tos y hemoptisis) o por invasión directa (lesión de recurrentes y/o disfagia). Lamentablemente el cuadro suele confundirse con asma, EPOC o bronquitis, ya que la disnea de grandes esfuerzos sólo ocurre cuando el diámetro de la tráquea adulta se ha reducido por debajo de los 8 mm.

El diagnóstico **no** se hace con RX de tórax, sin embargo, es el estudio que más se les efectúa a estos enfermos. La TAC no sólo se considera el método estándar de diagnóstico, sino de estadificación y de relación con las estructuras circunvecinas; hoy en día se pueden emplear las técnicas en “endoscopia virtual” que permiten determinar si la lesión está en la luz, por fuera de ella o en ambas. Lógicamente la broncoscopia sigue siendo el método de elección para obtener las muestras histológicas y establecer incluso el grado de extensión local.

Los tumores traqueales, se pueden manejar con cirugía, resección endoscópica y radioterapia. La única que puede curar tanto las lesiones benignas como las malignas de baja intensidad es la cirugía. Esta logra sobrevividas prolongadas, confirma la naturaleza histológica y determina si la lesión se ha removido en su totalidad, además de aliviar la obstrucción de manera permanente. Desde luego cada caso es diferente y la decisión de irradiar o reseccionar un tumor traqueal, dependerá de muchos factores entre los que se incluye la edad, el estado de salud, la histología, la localización y el tanto de vía aérea que tendría que extirparse y el que quedaría. Debe recordarse que la colocación de férulas, sólo está indicada cuando no se puede efectuar la resección.

El *cáncer del pulmón*, es el causante del 17.8% de las muertes en el mundo y constituye el 12.8% de total de las neoplasias malignas. Hasta la fecha, el tabaquismo se sigue considerando como el principal predisponente, incluyendo a los fumadores pasivos o de *segunda mano*. Desde el punto de vista laboral, la exposición a los asbestos, como ya se ha mencionado, juega un papel muy importante así como sucede con cromo, radón, cadmio, arsénico y níquel. Otrora considerada una enfermedad de los varones fumadores, hoy en día no existen grandes preferencias de género.

Con el objeto de facilitar el tratamiento y establecer el pronóstico, se diferencia en dos grupos básicos: carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células **no** pequeñas. La microscopía de luz, se emplea para diferenciarlo en cuatro grandes categorías y en varias menores. Las primeras, son el adenocarcinoma (40%), el CCE (25%), el carcinoma de células pequeñas (20%) y el carcinoma de células grandes (10%). Entre las menores se incluyen el carcinoma adenoescamoso (<5%), el carcinoide (<5%) y el carcinoma de glándula bronquial (<5%).

Los adenocarcinomas (ADC) son masas periféricas que suelen dar metástasis tempranamente y frecuentemente están asociados a otras enfermedades pulmonares. Los CCE son masas endobronquiales centrales que se pueden presentar con hemoptisis, neumonía postobstructiva o colapso pulmonar y habitualmente tardan en dar metástasis. Los de células pequeñas son bastante agresivos, los más frecuentes son centrales y tienen compromiso mediastinal importante, además al momento del diagnóstico, muchos ya tienen siembras extratorácicas no siendo raro que cursen con síndrome paraneoplásico. Por todo lo anterior, el pronóstico es malo. Los de células grandes son pobremente diferenciados, y generalmente se tratan de masas periféricas que dan metástasis tempranas.

El problema de estas neoplasias es que sus síntomas son: tos, disnea hemoptisis y molestias torácicas, que en nada difieren de otras enfermedades pulmonares

Dentro del tórax, los avanzados invaden la pared, dan síntomas esofágicos, ocasionan síndrome de Horner y de Pancoast así como parálisis del frénico. La obstrucción de la cava superior, se caracteriza por edema y plétora (Gr. *plēthōrē* = llenura, saciedad) facial, así como venas dilatadas en el toso superior, hombros y brazos. Cosa curiosa es el hecho de que a pesar que se compromete el pericardio, excepcionalmente presentan derrame pericárdico o taponamiento cardíaco.

Casi un tercio se presentan con signos y síntomas de diseminación extratorácica. Invaden a los huesos, prefiriendo a los largos y a las vértebras, ocasionando dolor

óseo y fracturas patológicas, además de la elevación de la fosfatasa alcalina. No es rara la linfadenopatía, sobre todo de los ganglios supraclaviculares. 10% se presentan con metástasis craneales, caracterizándose por cefalea, déficit neurológico focalizado, náusea, vómito, convulsiones y cambios de la personalidad. Se acepta que no hay un solo tejido corporal que esté a salvo de estos implantes secundarios, de tal manera, que lo mismo se le encuentra en una falange distal, en un hueso del tarso, en la base de una muela, que en el hígado, las suprarrenales o el corazón. Estas lesiones secundarias, suelen ser con bastante frecuencia la primera manifestación clínica sin síntomas pulmonares.

El *diagnóstico*, depende del estudio anatomopatológico de las muestras de un tumor primario o metastático y en su caso de la citología de derrames malignos.

Se trata de neoplasias “*linfófilas*” que invaden los nódulos del drenaje linfático pulmonar. Los vasos linfáticos pulmonares tienen válvulas, son pulsátiles y se dirigen hacia la confluencia cervical en donde drenan linfa a la circulación sistémica. A lo largo de su viaje, se anastomosan entre sí alrededor de la tráquea y en el mediastino, se conectan con el conducto torácico. Es evidente que éstas características de su drenaje, tienen gran influencia sobre la diseminación y por ende del pronóstico de estas neoplasias.

Durante más de cien años, la *citología del esputo* se ha considerado como un elemento útil, para el diagnóstico, incluso en algunos casos tempranos. Las muestras citológicas también pueden obtenerse a través de lavado bronquial, raspado y aspiración con aguja fina; aunque desde luego, esto no permite ubicar el sitio de la lesión. Es posible identificar la presencia de células escamosas atípicas, lo que sugiere displasia o de células neoplásicas lo que indica carcinoma *in situ* o carcinoma invasor. De los cuatro tipos de tumores señalados como los más comunes, el CCE es el que más se detecta con éste recurso, ya que es una neoplasia localizada centralmente. Le sigue el carcinoma de células pequeñas, sin embargo, en éste, el hecho de descubrirlo por el esputo, significa que ya son invasores. Dado que los adenocarcinomas son periféricos y que las células no se descaman hacia la luz bronquial, prácticamente nunca se diagnostican con la citología, pasando lo mismo con los mucoepidermoides y el CAQ, porque se localizan por debajo de epitelio normal de la vía aérea y no se esfacelan hacia el esputo. La citología no se recomienda como tamiz ya que su sensibilidad es de <20%. Por todo lo anterior, se aconseja este estudio únicamente para aquellos enfermos que tengan síntomas respiratorios y en su caso, antecedentes de tabaquismo u otros factores de riesgo, aunque su negatividad **no excluye** la presencia de la lesión maligna.

El *nódulo pulmonar solitario* (NPS), es una lesión descubierta por una placa convencional de tórax. Puede ser focal, oval o redonda, que tiene más densidad que el parénquima normal, y menos de tres centímetros de diámetro. Se piensa que esto es un dato reportado hasta en el 0.2% de todas las radiografías de tórax. Muchos son granulomas o hamartomas benignos, sin embargo algunos son malignos y por ello se deben efectuar procedimientos que permitan conocer la naturaleza de la lesión, ya que, basados únicamente en el tamaño, características de sus márgenes, contornos e interiores, entre el 25% y el 30% de los perniciosos, inicialmente son considerados como benignos.

La historia clínica es de gran utilidad. Es muy raro que un NPS, sea maligno en menores de 30 años, a no ser que sea portador de cáncer extratorácico. A medida que se incrementa la edad, el riesgo se acrecenta. El antecedente de tabaquismo, exposición a los asbestos o polvos, y/o fibrosis, obliga a considerarle como dañino. Si el cuadro sugiere infección, lo indicado es el manejo adecuado, seguido de evaluaciones posteriores; si el paciente tiene melanoma, sarcoma o carcinoma testicular, hay que considerarlas de inicio como metástasis, lo que no se debe hacer con tumores de la cabeza y el cuello, en los cuales el nódulo probablemente sea un primario de pulmón.

Actualmente, el mejor recurso no invasivo y fácilmente disponible, quizá sea la TAC. Permite identificar las características morfológicas del nódulo (márgenes, composición tisular, número y tamaño de las lesiones así como velocidad de crecimiento en estudios seriados). Así mismo, identifica calcificaciones en su interior y nodulaciones adyacentes a la pleura. Igualmente se detectan lesiones que no se aprecian en la RX convencional, dato importante, ya que cuando son varios, probablemente sean más que primarios, granulomas o metástasis. Un nódulo dominante, podría ser una neoplasia concomitante con lesiones benignas como son los granulomas. La presencia de dos del mismo tamaño, sugiere primarios sincrónicos lo que sucede en menos del 3.5% de los casos. A veces son de tipos celulares diferentes, pero pueden ser del mismo, siempre y cuando estén físicamente separados entre sí por tejido pulmonar sano.

Las lesiones metacrónicas son considerados como segundas neoplasias, que se presentan después de doce o más meses de diagnóstico inicial, aunque generalmente esto se da de tres a ocho años después del diagnóstico de la primer tumoración. Lo que sucede con más frecuencia en ésta circunstancia es que el CCE, es reemplazado por un ADC.

La ubicación de un NPS, también es importante, así por ejemplo los del pulmón derecho son 1.5 veces más malignos que los contralaterales y lo son el 70% de los situados en los lóbulos superiores. En relación a su origen, casi todos los CCE son centrales, mientras que hasta el 50% de los ADC, son periféricos.

La mayoría de los nódulos menores de dos cm son benignos, sin embargo, hasta el 15% de las lesiones malignas tienen menos de un cm de diámetro y hasta el 42% menos de dos.

Las lesiones calcificadas menores de 9 mm de diámetro, probablemente lo estén de manera difusa y por lo tanto son benignas. Los patrones de la calcificación misma varían; y puede ser central, laminar/concéntrica, difusa, en palomita de maíz, excéntrica o moteada. Las centrales, laminadas y difusas casi siempre excluyen malignidad y están asociadas a infección previa, siendo frecuentes en la histoplasmosis y desde luego la tuberculosis. En los hamartomas se da la calcificación condroide con un patrón de palomita de maíz. Sin embargo hay que tener en cuenta que entre el 35% y el 63% de las lesiones benignas, no tienen calcificación. Por otro lado, en ocasiones un ADC, puede englobar a un granuloma calcificado, sin embargo cuando esto sucede, la mayoría de las veces la calcificación es excéntrica; dado que algunas lesiones benignas siguen ese patrón, la excentricidad debe considerarse como un dato indeterminado. Hasta el 10%

de los carcinomas broncogénicos muestran pequeñas espículas calcificadas, sin embargo esto se aprecia como moteado, lo que también se llega a ver en casos de metástasis de tumores de colon u ovarios secretantes de mucina. Hasta un tercio de los carcinoides se ven calcificados en la TAC. El 6% de los tumores malignos del pulmón presentan calcificación difusa y amorfa. Algunas metástasis de tumores de huesos (osteosarcoma) están calcificadas, de tal manera que el paciente con el antecedente de un primario óseo y una lesión pulmonar calcificada, debe ser estudiado con cuidado ya que sería un error garrafal, pensar en un nódulo benigno, cuando en realidad se trata de una metástasis calcificada.

Se insiste en la apariencia morfológica por medio de la TAC, que puede ayudar al diagnóstico diferencial de estos nódulos ya que se suelen identificar con gran certeza, a los ocasionados por fistulas arterio-venosas, atelectasias redondas, consolidación focal, placa pleural, bolas de hongos y tapones mucosos.

Los márgenes también auxilian, pudiendo ser lisos, lobulados, irregulares o espiculados. Hay que tener en consideración ciertos datos, como el hecho de que si bien es cierto que las lesiones de bordes lisos, sugieren benignidad, hasta el 21 % de los tumores malignos, también los tienen. El contorno lobular, indica un crecimiento disparejo, lo que generalmente obliga a pensar en malignidad, sin embargo hasta el 25% de ellas son benignas y tiende a ser un dato casi característico de los hamartomas. Se ha demostrado recientemente, que los nódulos con halo, hasta el 97% con margen espigado muy denso, el 93% con borde mellado y el 82% de los lobulados, son malignos. Al contrario, con frecuencia tienen márgenes irregulares, la enfermedad granulomatosa, las neumonías lipoides y organizada, además de la fibrosis masiva progresiva,

El broncograma aéreo dentro de una lesión o zonas hipodensas que semejan burbujas, son datos que con frecuencia acompañan a las lesiones malignas. La demostración de un bronquio dentro del nódulo, seguida de su desplazamiento u obstrucción, son datos de malignidad; sin embargo, cuando está en la periferia de la lesión y sólo comprime la vía aérea generalmente (90%) es benigno. La *pseudocavitación* en la que se aprecian regiones quísticas llenas de aire, es frecuente en los ADC y en los carcinomas bronquioalveolares.

Las lesiones malignas presentan con más frecuencia *cavitación*, y entre más gruesa sea la pared, mayor será el riesgo de cáncer. Incluso, los bordes internos pueden orientar, ya que los que son regulares generalmente indican benignidad

El advenimiento de los equipos multidetectores de TAC, permiten la medición no sólo del tamaño sino del volumen, el que indica benignidad si se duplica en menos de un mes o en más de 16 meses. En contraste las lesiones malignas en general aunque no siempre, requieren más de 30 y menos de 400 días para hacerlo, sin embargo cuando una lesión no cambia en dos años, se puede considerar como benigna y la que lo hace, tiene más riesgo de ser maligna. Esto indica la gran importancia que tiene el estudiar todas las imágenes obtenidas desde que se detectó el problema.

La TAC no permite diferenciar de manera definitiva las características histológicas de los NPS, por ello, para determinar la etiología, se debe efectuar algún muestreo tisular. Esto se puede hacer de varias formas, incluyendo biopsia

percutánea, broncoscopia, mediastinoscopia, videotoracoscopia y desde luego toracotomía. La TAC también ayuda en orientar sobre el abordaje idóneo de la lesión para poder tomar una muestra adecuada. La biopsia transtorácica con aguja tiene una sensibilidad del 95% al 100% para hacer en diagnóstico de nódulos de 10 mm a 15 mm de diámetro. La biopsia con aspiración da falsos negativos en aproximadamente el 10% de los carcinomas. Estos procedimientos también pueden originar problemas como son la aparición de neumotórax, hemoptisis escasa o hemorrágica pulmonar profusa, embolismo aéreo (AVC, convulsiones, o colapso cardio-circulatorio) y desde luego dar una muestra no útil. La broncoscopia, permite la obtención de fragmentos de lesiones centrales, sobre todo si tienen un componente endobronquial.

La evolución patológica de los tumores pulmonares, se basa en el tipo histológico, el tamaño, la localización y sobre todo el compromiso de la pleura visceral y la extensión a los ganglios linfáticos regionales o distantes, así como a otros órganos. Las neoplasias localizadas en los bronquios deben ser identificadas tanto macro como microscópicamente porque pueden ser multifocales, además de representar carcinogénesis en diversos estadios, para lo que se requiere de manejo adecuado. La evaluación citológica de un sujeto asintomático, no ha demostrado hasta el momento, los beneficios de un tamiz poblacional. También, se debe insistir en que, la caracterización molecular del tumor y el análisis de micrometástasis, no han sido de utilidad en la evaluación de estos tumores.

El advenimiento de la tomografía con emisión de positrones (TEP) es un complemento a la TAC y ambas deben ser empleadas para afinar el estadio. No hay que olvidar que son tumores que *suelen dar metástasis* por lo que es obligatoria una evaluación global, buscando siembras en encéfalo, hígado, suprarrenales, etc.

Hasta el 10% de los casos, presentan síntomas relacionados con los *síndromes paraneoplásicos*, generados por la liberación de sustancias bioactivas ya sea producidas por las propias células tumorales o en respuesta a su presencia. En algunas ocasiones, estos problemas son los que llevan al paciente a solicitar tratamiento médico, sin embargo también suelen presentarse tardíamente o ser la primera manifestación de recurrencia. Los más comunes incluyen hipercalcemia, síndrome de secreción inadecuada de HAD, síndrome de Cushing, osteoartropatía hipertrófica pulmonar y dedos en palillo de tambor. Con menor frecuencia, se encuentran algunos síndromes neurológicos como el de Lambert (1915-)-Eaton (1905-1958) que cursa con datos de miastenia, así como los de neuropatía periférica y degeneración cortical del cerebelo.

Los tumores *neuroendócrinos del pulmón*, suelen ser los carcinoides típicos y atípicos y constituyen el 2% de los tumores primarios del pulmón.

Los típicos se clasifican como tumores neuroendócrinos, y generalmente se presentan en la quinta década de la vida. Generalmente son de localización central y se presentan con tos, sibilancias, hemoptisis y neumonía obstructiva recurrente; rara vez se asocian con síndrome carcinoide clásico, sin embargo se les relaciona con la producción ectópica de HACT lo que da síndrome de Cushing. Generalmente son indolentes en su crecimiento y sólo dan metástasis en el 15% de los casos. Su supervivencia a cinco años llega a ser de hasta el 85%, bastando, la mayoría de las veces, con una resección conservadora para lograr el control.

Un tercio de estos carcinoides pulmonares, presentan atípia histológica, caracterizada por la presencia de muchas mitosis y áreas de necrosis. Habitualmente afectan a mayores de 60 años y son más comunes en fumadores, lo que no sucede con los típicos. Tienden a ser de mayor tamaño, más periféricos y son mucho más agresivos que los típicos, ya que entre el 30% y el 50% cursan con siembras mediastinales, lo que les da un mal pronóstico. Ni los procedimientos radicales, garantizan la curación.

Los sarcomas y los linfomas pulmonares primarios, son bastante raros, al igual que los carcinomas de glándulas salivales, entre los que se incluye al CAQ y al mucoepidermoide.

El *tratamiento* de las neoplasias pulmonares, difiere de acuerdo al tipo histológico, grado de crecimiento y repercusión funcional. Generalmente la cirugía es el manejo de elección para lesiones locales, pero en algunas variantes (carcinoma de células no pequeñas) la quimioterapia mejora la sobrevida, lo que también hace de manera adyuvante. Cuando la lesión no es reseccable, la radioterapia y la quimioterapia suelen ser paliativas. Evidentemente, todo esto, requiere de un equipo multidisciplinario.

La *enfermedad pulmonar metastática* (EPM) resulta del arribo de células malignas, procedentes de tumores extrapulmonares, sin que hasta el momento se conozcan con precisión los mecanismos involucrados. Desde luego, cuando esto sucede, el pronóstico de cualquier neoplasia de torna grave ya que es sinónimo de diseminación y por ende de mal pronóstico.

Los pulmones son susceptibles de recibir células malignas de casi todos los tumores, sean carcinomas o sarcomas. La mayoría llegan por vía hematogena o linfática, aunque evidentemente las neoplasias mediastinales les pueden invadir por contigüidad y no es improbable que existan algunos casos de diseminación intrabronquial, aunque en estos, para diferenciales de los sincrónicos primarios, habría que recurrir a la comprobación o eliminación de su relación genética.

La EPM puede ser el resultado de microembolismo vascular por células malignas que atraviesan la pared de los vasos del tumor primario; células que al anclarse en el endotelio de los vasos pulmonares, inician un proceso de invasión a través de la pared.

Por la vía linfática, las células cancerosas pueden llegar al pulmón por medio del conducto torácico y la cava superior o por la diseminación retrógrada a partir de ganglios mediastinales.

Los datos clínicos y radiológicos, son muy semejantes a los de los tumores primarios y suelen ser con mucha frecuencia la primera manifestación de un tumor oculto. Nunca hay que olvidar la exploración física cuidadosa, incluyendo los exámenes del recto, pelvis vagina con cérvix y mamas.

Actualmente, la TAC y sus variantes, han permitido como nunca antes, poder estudiar con detenimiento esta manifestación de los tumores malignos, en cuyos casos no basta ya la mera evaluación de tórax con las placas convencionales de RX.

Los datos radiológicos, deberán ser analizados cuidadosamente y en base a ellos, normar las conductas pertinentes para establecer el diagnóstico histológico

y planear la conducta a seguir. La mayoría de las veces se trata de lesiones nodulares múltiples localizadas por debajo de la pleura o en el tercio externo de los pulmones. Algunas metástasis como las provenientes de tumores, del colon y riñón, o los sarcomas y melanomas, tienden a manifestarse como lesiones únicas.

Su tamaño puede variar y los nódulos ser desde miliares (*L. miliaris* = gránulo de mijo) hasta de varios centímetros. Los primeros son comunes en tumores de tiroides, riñón y melanomas; los segundos tienden a originarse en neoplasias del colon, riñón o sarcomas. Algunos son sólidos, otras lucen como de vidrio esmerilado. Otras más son mixtas; algunos se calcifican y otros presentan cavitación. Antes de calificarles como lesiones neoplásicas secundarias, habrá que recordar que existen varias enfermedades benignas, con las que llegan a confundirse como son algunas neumonías virales, tuberculosis, infecciones por hongos, malformaciones arteriovenosas y la granulomatosis de Wegener.

Los nódulos calcificados “nuevos” en pacientes con osteosarcoma o condrosarcoma, casi siempre son metástasis de esos tumores. Las metástasis de los primarios de páncreas, intestino delgado, ovario, tiroides y con menor frecuencia los sarcomas y corio-carcinomas, también llegan a presentar calcificaciones.

La cavitación, se asocia más a metástasis de CCE, pero también se da en las de carcinoma de células transicionales de la vejiga, adenocarcinomas, sarcomas y linfomas. No es raro, que esto se presente después del inicio de quimioterapia, en cuyo caso hay que interpretarle como una respuesta al manejo. Algunas lesiones benignas nodulares como las de la artritis reumatoide, granulomatosis eosinofílica y los depósitos de amiloide llegan a presentarse como lesiones múltiples cavitadas, debiéndose descartar también algunas infecciones por hongos, micobacterias, émbolos sépticos y papilomatosis traqueobronquial.

Los émbolos tumorales no sólo ocluyen al vaso, sino que pueden crecer dentro del mismo, por lo que se llegan a ver como lesiones con ramificaciones dentro de los vasos pequeños y medianos; obviamente es un signo característicos de las neoplasias que se diseminan por vía hematógena, como son los de riñón, hepatoma, melanoma y los sarcomas. Igualmente si llegan a ocasionar oclusión total de una arteriola, entonces darán la imagen correspondiente a infarto con la consolidación característica, o de un cor pulmonar cuando los microémbolos bloquean la vasculatura en general. A menudo, de inicio se tiende a considerar como “idiopático” y llega a desconcertar al clínico, pero éste sin duda se orientará al estudiar con detenimiento la mama, el hígado y/o el resto del tubo digestivo, ya que de ahí suelen provenir este tipo de metástasis. Cuando la siembra es intersticial, lo más probable es que la vía de diseminación sea la linfática.

Las metástasis endobronquiales sólo ocurren en el 2% de los casos y el tumor de células renales es el que da más a las vías aéreas. Otros que lo llegan a hacer son linfomas, melanomas, mamarios, laríngeos, tiroideos y colon. Rara vez se localizan solamente en las vías respiratorias, la mayoría están asociadas a otras lesiones del parénquima y los linfáticos pulmonares. Las vías aéreas proximales son las más afectadas y la oclusión completa impide el movimiento del moco distal lo que genera una estructura opaca que se ramifica, paralela a la vasculatura.

La invasión tumoral de los linfáticos pulmonares, afecta a los capilares, el intersticio que rodea a los troncos bronco—vasculares, los septos interlobulares y a la pleura. Esto se conoce como *carcinomatosis linfocítica pulmonar* y probablemente se presente de inicio por la diseminación embólica o de la extensión directa de depósitos hiliares. Esto suele estar asociado a tumores gastrointestinales, y adenocarcinomas del pulmón y de la mama, así como a melanomas, linfomas y leucemias.

La lesiones ocasionadas por compromiso pulmonar de los linfomas, se caracteriza por un patrón mixto de consolidación, nódulos y daño intersticial. No es rara la presencia de bronco—grama aéreo; algunos nódulos llegan a presentar cavitación.

Masas del mediastino.

*“ . . . se trata de un acertijo dentro de un
Misterio envuelto en un enigma: pero . . .
Quizá exista una llave para abrirlo ”*

Churchill W. (1874-1965)

Las masas del mediastino, representan una gran diversidad de estados patológicos. Su ubicación y composición permiten sospechar su origen. Así las localizadas en el mediastino anterior generalmente reflejan enfermedades del timo y del tiroides, o ser posiblemente de origen teratógeno o linfomatoso. Las del mediastino medio generalmente son quistes congénitos, incluyendo los originados del intestino anterior y del pericardio; por último, los del mediastino posterior, son con frecuencia de origen neurogénico.

Su comportamiento es por demás variado, yendo desde el silencio clínico absoluto, hasta la aparición de síntomas serios como tos, dolor torácico y disnea. La posibilidad de que sean tumores malignos, varía de acuerdo a la localización, edad del paciente y presencia o ausencia de síntomas. Hasta dos terceras partes del total de las lesiones son benignas, sin embargo la mayoría de las del mediastino anterior suelen ser cancerosas (59%). La edad es un elemento de predicción bastante útil, ya que la mayoría de los linfomas y tumores de células germinales se presentan entre la segunda y la cuarta década de la vida. Entre más síntomas, mayor es el riesgo de malignidad, a grado tal que el 85% de los pacientes con cáncer en el mediastino presentan síntomas al momento del diagnóstico, en contraste con el 46% de las lesiones benignas.

Los síntomas pueden estar referidos al tórax o ser sistémicos. Entre los primeros se incluyen aparte de los que reflejan compromiso respiratorio, disfagia, parálisis de las extremidades, del diafragma y/o de las cuerdas vocales, además de los síndromes de Horner y cava superior. Los sistémicos, habitualmente reflejan la producción excesiva de hormonas, anticuerpos o citoquinas; siendo el ejemplo más clásico el adenoma de paratiroides.

Cuando se sospeche una masa del mediastino, además del estudio tradicional con PA de tórax, se deberán incluir las placas laterales. Desde luego el advenimiento de la TAC, ha brindado un excelente recurso para poder estudiar adecuadamente

el tamaño, la localización anatómica, la densidad, y la composición de la lesión, además de sus relaciones con el resto de las estructuras mediastinales y precisar las características de las paredes en caso de tratarse de un quiste, distinguir su posible origen vascular o concluir que se trata de tejidos blandos. En algunas ocasiones, son de utilidad la fluoroscopia, el trago de bario, la angiografía y la reconstrucción en tercera dimensión. La RNM, no añade información, sin embargo, es de utilidad para descartar y/o estudiar con detenimiento a los tumores de origen neurogénico, o precisar la extensión de un posible compromiso vascular o cardíaco.

Los gamagramas y los estudios bioquímicos, aunque pueden ayudar a caracterizar el origen de la lesión, no excluyen la necesidad de efectuar el estudio histológico. Si todo parece indicar que se trata una lesión benigna, la resección será el paso a seguir, de ser lo contrario, entonces se pueden obtener muestras por medio de la aspiración con aguja fina ya sea por vía transtorácica o transbronquial, por mediastinoscopia, mediastinotomía anterior o cirugía videoasistida, dependiendo del sitio en donde se asiente la lesión.

El **mediastino anterior** se encuentra por delante del pericardio y contiene al timo, tejido linfático venas y la aorta extrapericárdica y sus ramas. Las que se generan ahí, son variadas y como ya se señaló con frecuencia son de origen maligno.

Masas de origen tímico.

El **timo** ha sido un enigma y en algunos aspectos, lo sigue siendo. Se trata básicamente de un órgano linfoide cuya función principal es la de “educar” a los timocitos. Los inmaduros, entran a la glándula para ser transformados en las células T inmunocompetentes contra antígenos. Es éste proceso las células se adentran en el misterio de su inducción a la *tolerancia*, que determina la discriminación entre lo propio-extraño, lo que se logra borrando las células T que acarrean receptores contra proteínas propias. No hay que olvidar que muchas de las células T borradas por el timo, interaccionan dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), por ello se piensa que por ahí, aunque aún no se cuenta con la llave para resolver el enigma, podría ser que con el tiempo, esa sea la vía para resolver el acertijo.

Timomas.

Tienen una incidencia de 0.15 por 100,000 y constituyen la neoplasia más frecuente de esta región del tórax y desde luego del timo. Afectan por igual a hombres y mujeres entre los 30 y los 50 años de edad. Más de la mitad son asintomáticos y se diagnostican por accidente. Su espectro histológico es por demás diverso y se clasifican, de acuerdo al tipo de células que predomina, en linfocíticos, epiteliales o variantes de células en huso. Existe una clara relación entre el subtipo histológico y la capacidad de invadir, de lo que deriva su pronóstico.

La mayoría son tumores sólidos, sin embargo hasta un tercio tienen algún componente necrótico, hemorrágico o quístico. El 34% de los timomas, violando la integridad de su cápsula, invaden a los tejidos vecinos por contigüidad. Así mismo se llegan a extender a través del diafragma hacia el abdomen, a la pleura ipsilateral y al pericardio, sin embargo rara vez se diseminan por vía hematogena. Obviamente,

si el diagnóstico se hace cuando la cápsula está íntegra y no existe microinvasión, el tratamiento quirúrgico proporciona una sobrevida mayor de cinco años de entre el 96% y el 100% de los casos; si esto se efectúa cuando ya existe invasión a la pleura o el pericardio, ésta se reduce a entre el 11% y el 50%.

Sólo un tercio ocasionan compresión o invasión de las estructuras vecinas lo que se refleja como dolor torácico, tos o disnea. Si bien casi no dan metástasis a distancia, pero si llegan a presentar problemas sistémicos, como son miastenia gravis, hipogamaglobulinemia y aplasia pura de glóbulos rojos, estos se engloban en los llamados *síndromes paratímicos*.

La *miastenia gravis* no es un padecimiento raro, su prevalencia es de 50 a 125 casos por millón de habitantes y se asocia precisamente a los timomas. Es muy frecuente en mujeres entre la segunda y tercera década de la vida, con un pico entre varones de 60 a 70 años. Se caracteriza por debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos lo que se refleja habitualmente como diplopía, ptosis palpebral, disfagia, dificultad para masticar y fatiga, sobre todo durante la actividad de grupos musculares de las extremidades, agravándose a medida que ésta se va repitiendo, con marcada mejoría en el reposo. El 85% de los enfermos desarrollan debilidad generalizada y en ocasiones durante una *crisis* se requiere de asistencia ventilatoria. Se piensa que la causa del problema radica en que algunos linajes de las células mioides derivadas del timo, reconocen como extraños a los antígenos de la unión neuromuscular y generan anticuerpos contra ellos. Los anticuerpos neutralizan, en la unión neuromuscular a los receptores de acetilcolina lo que genera, al disminuir su presencia, la fatiga muscular. Los signos pueden ser menores y pasar desapercibidos clínicamente, por ello y ante la clara relación entre timomas y miastenia gravis, es muy conveniente tener presente que cuando se planea la resección quirúrgica de una de éstas lesiones, es obligado efectuar medición preoperatoria de los anticuerpos antireceptores de acetilcolina, para descartar miastenia subclínica y en su caso, poder tomar las medidas pertinentes para evitar una crisis posoperatoria. Si no en todos los casos, si en muchos, la timectomía es útil para obtener la remisión del cuadro y aún en aquellos que esto no se logra, obtener alguna mejoría del mismo. No se sabe realmente cómo actúa la remoción del tejido, pero se reconoce que disminuyen los niveles de los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, quizá por desaparición de la fuente de estimulación antigénica; también podría explicarse como una consecuencia de la remoción de un reservorio de células B que son las que secretan los anticuerpos o probablemente por que el procedimiento corrige una alteración en la regulación inmunológica. Cuando las acetilcolinesterasas no son suficientes para controlar los cuadros, se puede recurrir a la inmunosupresión.

Se identifica en el 10% de los casos *hipogamaglobulinemia* y la *aplasia de glóbulos rojos* en el 5%. Una causa rara de inmunodeficiencia combinada de células B y T es el síndrome de Good (1922-), que se asocia precisamente a estos tumores. Quienes le padecen tienen una marcada susceptibilidad a infecciones oportunistas además de las causadas por hongos, bacterias y virus. El pronóstico es más grave que el de la agamaglobulinemia relacionada a X. Además del manejo quirúrgico, se puede recurrir a la radioterapia pre y posoperatoria, así como a la quimioterapia.

Tampoco debe sorprender, que además de las alteraciones para neoplásicas ya mencionadas, los timomas se relacionen, en base a sus características de órgano linfoide y sus funciones educativas sobre los timocitos, con el complejo mayor de histocompatibilidad. En los timomas las células T están madurando en un ambiente anormal, en el cual no se borran algunas células autoreactivas. Dado que normalmente residen células B en los timomas, es posible que se dé dentro la glándula una respuesta autoinmune contra anticuerpos de la misma. Esto se hace evidente por el hecho que con la timectomía mejora la miastenia que se asociada al tumor.

Se han reportado seis casos de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en pacientes con timoma, manifestado clínicamente por erupción cutánea, diarrea crónica y alteración de las enzimas hepáticas. Para darle nombre y personalidad, se ha acuñado el calificativo de reacción de *autoinmunidad multiorgánica asociada a timoma* (AMOAT), con lo que se define una enfermedad que afecta al hígado, intestino y la piel, muy semejante a la tradicional EICH, pero que en estos casos específicos, se asocia a timoma.

Los timomas también se han asociado a casos de encefalitis paraneoplásica.

Carcinomas del timo.

Los son un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales agresivas que se presentan más entre varones de edad intermedia. Constituyen hasta el 30% de los tumores del mediastino anterior y se trata de masas firmes e infiltrantes, con algunas áreas quísticas y otras necrosadas. Se les ha clasificado de alto y bajo grado, con variantes citológicas de células escamosas y linfo-epiteliales. A diferencia de los timomas, estos lucen francamente malignos, con atípia celular y mitosis además de la necrosis. No es rara su invasión al pericardio (y taponamiento), a la cava superior (y su oclusión) o a la pleura (y el derrame). Aunque la resección quirúrgica completa llega a ser curativa, la mayoría se descubre en estados avanzados y el pronóstico no es bueno.

Los *tumores carcinoides del timo* son malignos e histológicamente similares a los localizados en otros sitios. Predominan en varones entre la cuarta y quinta década de la vida, llegando a estar asociado a NEM-1 (8%) o a síndrome de Cushing. Se presenta como una masa lobulada grande e invasiva en el mediastino anterior, con o sin hemorragia y necrosis. Al momento del diagnóstico, ya hay metástasis, tanto hacia los ganglios linfático regionales como a distancia. A menudo son silenciosos clínicamente, aunque se detectan por la TAC o la RNM. En muchos centros, se recomienda que aprovechando la exploración del cuello, el cirujano no pierda la oportunidad de efectuar timectomía transcervical *profiláctica*, indicada para la resección de un adenoma paratiroideo en pacientes con NEM1 e hiperparatiroidismo; hay que tener presente que para cuando se efectúa el diagnóstico por métodos de imagen, la mayoría de las veces es tal el compromiso loco-regional que el pronóstico es sombrío.

Los *timo-lipomas*, son tumores raros de crecimiento lento, la mayoría de las veces asintomáticos, aunque algunos de han asociado a miastenia gravis o hipertiroidismo. Histológicamente se caracteriza por la presencia de tejido adiposo

con islas de tejido tímico con corpúsculos de Hassal (1817-1894) sin centros germinales. En raras ocasiones se ha reportado la presencia de células mioides, lo que aunque alarma, no modifica las características de benignidad de éste tumor, pero obliga a diferenciarle de los teratomas y los liposarcomas del propio timo.

Los *linfomas primarios del timo* son raros, en la mayoría el diagnóstico inicial es de timoma y tienden a ser agresivos, sobre todo el no-Hodgkin. Cuando se sospeche el diagnóstico, habrá que efectuar únicamente biopsia con aguja, ya que el manejo es médico a base de radio o quimioterapia y trasplante de médula ósea. La cirugía no es indispensable y desde luego tiene sus riesgos.

Los *quistes del timo* son raros y ha sido difícil poder explicar su etiología. Pueden ser congénitos o adquiridos y llegan a asociarse a procesos inflamatorios benignos, aunque también se relacionan con neoplasias inflamatorias como la enfermedad de Hodgkin. Las de origen congénito, se consideran como remanentes del conducto timo-faríngeo; los inflamatorios posiblemente provengan de parénquima tímico inflamado. Microscópicamente, en ocasiones no se pueden diferenciar de las neoplasias quísticas del timo, por lo que se deben reseca, para con ello resolver el problema.

Masas de células germinales.

Se derivan de las células germinales primitivas, que se quedan rezagadas durante el desarrollo embrionario. Son más frecuentes en los varones adultos, y constituyen el 15% de los tumores mediastinales; el 90% de ellos son malignos. Su presencia invita a la búsqueda inmediata de una lesión gonadal primaria.

Estas masas, en base a los tipos celulares se clasifican en tres grupos, teratomas, seminomas y tumores embrionarios.

Los *teratomas*, se difieren entre sí por su potencial biológico. Una de las cosas que les hace impredecibles, es el que tengan el potencial de crecer localmente de forma agresiva, diseminarse a distancia y transformarse en una patología maligna somática.

Los “*benignos*”, tienen tejidos provenientes de por lo menos dos capas germinales y es el tumor de células germinales más frecuente en el mediastino. Habitualmente predominan los provenientes del ectodermo, por ello en la mayoría de los tumores, se encuentran restos de piel, pelos, glándulas sudoríparas y dentales. La grasa, cartílago, hueso y músculo liso se derivan del mesodermo. Son más raros los del endodermo lo que explica por qué sólo ocasionalmente se identifica epitelio respiratorio e intestinal. La mayoría son “maduros” y bien definidos, sin embargo de contener tejidos fetales o neuroendócrinos, debe definirse como inmaduro y maligno.

Son silenciosos en la mayoría de los individuos, pero si dan síntomas, estos son semejantes a los ya descritos en relación a otras masas, sin embargo si contienen mucosa intestinal o tejido pancreático, ambos secretores de enzimas digestivas, puede darse la ruptura de bronquios, pleura, pericardio y pulmón. Un dato clínico, raro, pero no extraño, es la tos con expectoración de pelo o cebo. Estos teratomas maduros, conservan el potencial de transformación maligna, habiéndose descrito casos de rhabdomioma, adenocarcinoma, leucemia y tumores anaplásicos

de células pequeñas, provenientes de teratomas maduros e inmaduros, lo que ha llevado a algunos grupos basados, por éste comportamiento y ciertos hallazgos genéticos, a considerarlos como una sola entidad, independientemente, de su madurez y diferenciación.

Generalmente son masas redondas o lobuladas bien definidas; el 26% son calcificadas, lo que habitualmente obedece a la presencia de hueso o dientes. La TAC y la RNM permiten evaluar la reseccabilidad, además de permitir identificar grasa y material sebáceo, con lo que se corrobora el diagnóstico. La cirugía debe orientarse de ser posible a la resección completa, sin embargo la parcial alivia los síntomas, pero deberá administrarse quimioterapia subsecuente. En los niños aunque el pronóstico es favorable, algunos recurren o dan metástasis.

Los *seminomas* primarios, constituyen entre el 25% y el 50% de las masas de origen germinal del mediastino y son más frecuentes entre los 20 y los 40 años de edad. Además de los síntomas multimencionados, cursan con ginecomastia. Son masas homogéneas, grandes y lobuladas. Aunque invasivas localmente, no siempre lo hacen, pero sin embargo dan compromiso linfático. La TAC con galio permite evaluar la extensión del problema.

Son muy sensibles a la radioterapia y se logran sobrevividas de diez años hasta del 54%, también existe la opción de la quimioterapia, con la cual se reportan sobrevividas del 90% a cinco años. Existe algún debate entre el papel de la quimioterapia y la resección quirúrgica, sin embargo la cirugía es un recurso en los casos en que exista enfermedad residual después del manejo sistémico.

A los *tumores embrionarios*, también se les conoce como teratomas malignos o tumores no seminomatosos. Son bastante diversos y en éste grupo se incluyen los carcinomas coriónicos, del saco vitelino, los embrionarios, tumores tímicos endodérmicos, tumores mixtos de células germinales con múltiples componentes celulares y los terato-carcinomas. Todos estos llegan a producir marcadores serológicos como α -feto proteína (α -FP) y gondotropina coriónica humana fracción β (GCH- β)

Se presentan más en hombres jóvenes y tienden a ser bastante sintomáticos, con dolor torácico, hemoptisis, tos, fiebre y pérdida de peso; cuando secretan GCH- β se presenta ginecomastia. No es infrecuente que se asocien a problemas hematológicos malignos y con el síndrome de Klinefelter.

Son tumores grandes, irregulares, con áreas de necrosis y hemorragia y algunas zonas quísticas. Mucha ayuda para el diagnóstico la determinación de α -FP y la gonadotropina ya mencionada. Responden bien a la quimioterapia, reduciéndose considerablemente la tumoración, una vez que desaparecen los marcadores, la resección quirúrgica mejora considerablemente el pronóstico. Se insiste, hay que operar cuando las cifras son normales, hacerlo antes empeora la situación. A pesar de una sobrevivida en promedio del 48% a cinco años, su pronóstico es peor que el de los seminomas bien diferenciados.

Bocio mediastinal.

La mayoría de los bocios son eutiroideos y además de verles, son fácilmente palpables, entre el 1% y el 15% de los que se operan tienen una proyección

retroesternal. Radiológicamente se aprecian como una masa encapsulada, lobulada y heterogénea, que por arriba se proyecta al cuello, lo que se confirma por medio de la TAC; obviamente si existe tejido funcional, el gamagrama lo “pinta” muy bien. El manejo es quirúrgico y la resección se puede efectuar la mayoría de las veces por vía cervical.

Adenoma paratiroideo mediastinal.

El 20% de los adenomas hipersecretorios de HPT, se localizan en el mediastino y de ellos el 80% lo hace en el anterior. Son encapsulados, redondos y generalmente de <3 cm por lo que rara vez se identifican con la TAC. La RNM es tan útil, como lo es el gamagrama. Se deben resear.

Linfoma mediastinal primario.

Sólo el 10% de los que se localizan en el mediastino, son primarios, los demás son un componente de la enfermedad diseminada. Entre el 50% y el 70% es enfermedad de Hodgkin (EH), y entre el 15% y el 25% no-Hodgkin. Los tipos más comunes son EH nodular esclerosante, el de células grandes B y el linfoma linfoblástico.

La *enfermedad de Hodgkin*, se distribuye de manera bimodal con un pico de incidencia en la edad adulta temprana y otro después de los 50 años, en el mediastino las mujeres tienen un pico en la tercera década. Hasta el 65% de los casos son del subtipo nodular esclerosante.

Además de los síntomas generales a cualquier linfoma, se debe sospechar la localización mediastinal en aquellos pacientes con tos, disnea, dolor torácico, derrame pleural y síndrome de vena cava.

Las células patognomónicas de EH, son las llamadas de Reed (1874-1964)-Sternberg (1872-1935) y se caracterizan por su núcleo eosinofílico bilobular. El perfil inmunohistoquímico es la positividad a células CD15 y CD30. La TAC es más que suficiente para identificar la lesión, sin embargo en ciertas circunstancias, como sucede después de la radiación, no suele diferenciar entre la enfermedad residual y el tejido fibroso, lo que la RNM sí hace; la tomografía con emisión de positrones permite establecer el estadio y evaluar el avance del padecimiento.

Existen varias clases y grados de *linfomas no-Hodgkin*, los subtipos más frecuentes en el mediastino, son las variedades linfoblástica y el linfoma de células B grandes.

El linfoblástico es muy agresivo y se origina de los linfocitos del timo, el efecto de masa local es temprano y frecuentemente compromete a estructuras extratorácicas al momento del diagnóstico. El de células B es difuso y grande y a diferencia del anterior, a pesar de los problemas torácicos serios, existen menos manifestaciones fuera del tórax, sin embargo de recurrir, generalmente lo hace con lesiones hepáticas, renales y cerebrales.

Los linfomas tienen un promedio general de curación del 80%, lo que se logra con la combinación de varias modalidades terapéuticas. Estos logros, incluyendo la sobrevida prolongada y las diferentes opciones de tratamiento, exigen una

evaluación preterapéutica tan precisa como sea posible, entre lo que se incluye conocer la extensión de la enfermedad, identificar el momento de la máxima quimio sensibilidad del sujeto. Lógicamente el seguimiento postratamiento es esencial para la detección oportuna de cualquier recaída.

En el **mediastino medio**, entre el 12% y el 20% de las masas son quísticas y a pesar de que se distribuyen más o menos equitativamente entre los grupos de edad, las de los niños son más sintomáticas por la compresión sobre las estructuras vecinas. Predominan los quistes provenientes del intestino anterior embrionario, siendo los más comunes los enterogénicos (50%-70%) y los broncogénicos (7%-15%). Estas anomalías se forman en la cuarta semana de gestación, cuando el intestino anterior se divide en el árbol traqueo-bronquial y el esófago. La formación de los quistes durante el proceso de división se explica por que al secuestro anormal sigue la multiplicación celular.

Los *quistes enterogénicos*, se originan del dorso del intestino anterior y están recubiertos por epitelio escamoso o entérico (alimentario) por lo que pueden contener tejido gástrico y pancreático. Los quistes de duplicación esofágica se ubican en o pegados a la pared del esófago y hasta en el 12% se asocian a otras malformaciones, sobre todo del tubo o trayecto gastrointestinal.

La mayoría son asintomáticos, pero si contienen mucosa gástrica o tejido pancreático, siempre existe el riesgo de ruptura y hemorragia. A veces es difícil distinguirlos de los broncogénicos, pero ayuda el hecho de que tienden a estar más calcificados. Deben ser resecados, lo que actualmente se logra con técnica de invasión mínima.

Los *quistes broncogénicos*, se deben a una alteración en la canaladura laringotraqueal. Están cubiertos de epitelio ciliado columnar pseudoestratificado y contienen muchas glándulas bronquiales y fragmentos de cartílago. El 40% cursa con tos, disnea y dolor torácico. Se identifican claramente por medio de la TAC, como masas bien definidas, redondas, con densidad homogénea acuosa; algunos contienen moco y llegan a dar la impresión de ser sólidas. Cuando tienen comunicación con el árbol traqueobronquial, existe nivel hidroaéreo. Para hacer el diagnóstico se requiere de la biopsia con aguja fina ya sea por endoscopia traqueobronquial o toracoscopia. La mayoría se pueden reseca, aunque ocasionalmente basta con la aspiración con aguja. Cuando son un hallazgo accidental y no tienen síntomas, la conducta expectante podría ser lógica, sobre todo por los riesgos quirúrgicos, sin embargo, de decidirse por ello y dado a que llegan a crecer, hay que revisarles periódicamente. Rara vez llegan a comunicarse al esófago.

Los *quistes neuroentéricos*, se caracterizan porque contienen tejido entérico y neural. La mayoría se localizan en el mediastino posterior por arriba de la carina, lo que no es raro dado el desarrollo embriológico del intestino anterior y la notocorda. Se asocian a malformaciones vertebrales como la escoliosis, espina bífida, hemivértebra y fusión vertebral. El principal problema es la compresión traqueobronquial, lo que llega a suceder incluso antes del primer año de vida. Los datos neurológicos dependen de su extensión intraespinal. Deben resecarse.

Los *quistes pericárdicos*, forman parte del grupo de los mesoteliales; algunos son adquiridos. La mayoría son asintomáticos aunque en ocasiones comprimen

al miocardio y se manifiestan por compromiso hemodinámico. Generalmente están bien definidos, son esféricos o semejan una gota y se suelen ubicar sobre el diafragma y la pared anterior del tórax pero sobre todo en el pericardio a la altura del ángulo cardiofrénico derecho (72%) o en el izquierdo (22%). El diagnóstico se efectúa por medio de la TAC; deben extirparse, aunque algunos casos pueden observarse debiéndose tomar la decisión en base los riesgos contra el beneficio.

Los *linfangiomas* en el mediastino se presentan como masas aisladas, pero pueden estar diseminados o asociados a anomalías cromosómicas. Clínicamente se manifiestan por compresión de las estructuras mediastinales y a diferencia de los cervicales que se identifican cuando son relativamente pequeños, estos adquieren un volumen mayor. Radiológicamente se pueden confundir con quistes, sin embargo un dato que les caracteriza es que son lobulados. La resección quirúrgica es deseable, sin embargo aquellos asociados a quilotórax, también deben ser manejados con radioterapia postoperatoria.

Entre las masas del **mediastino posterior**, los tumores son primordialmente de origen neurogénico.

Los *tumores neurogénicos* se derivan de la cresta neural, e incluyen células periféricas, autonómicas y paraganglionares. Hasta el 90% dependen de ramas de los nervios intercostales o de la cadena simpática regional. Se les clasifica de acuerdo a su componente celular predominante y participan con entre el 12% y el 21% de las masas mediastinales, encontrándose como ya se señaló primordialmente en la parte posterior del mediastino (95%). Entre el 75% y el 80% son benignos y hasta el 50% son asintomáticos, sin embargo se llegan a manifestar por efecto de masa y/o con síntomas neurológicos.

Los *tumores neurogénicos de las vainas nerviosas*, pueden ser benignos y malignos.

Los *benignos* son los más comunes (40% a 65%) y entre ellos los neurileomas constituyen el 75%. Son tumores firmes, encapsulados y están formados por células de Schwann (schwanomas). A diferencia de estos, los neurofibromas no tienen cápsula, son friables y se asocian a neurofibromatosis de von Recklinghausen (1833-1910).

Muchas veces los tumores son un hallazgo accidental, observándose radiológicamente como masas de bordes bien definidos; dado que están muy cercanos a los cuerpos vertebrales, a medida que crecen, suelen causar erosión y deformidades tanto de las costillas como de los cuerpos vertebrales. Con la TAC se aprecian lesiones hipocelulares, con algunos cambios quísticos hemorrágicos o la presencia de lípido con mielina. Hasta el 10% crecen a través de los agujeros intervertebrales lo que les da la típica apariencia de badajo. La RNM es muy útil para valorar su posible extensión intraespinal.

El manejo de elección, es la resección, ya sea por toracoscopia o cirugía abierta. Los que invaden a los cuerpos vertebrales o los agujeros, deben ser resecados en bloque. Si la remoción no es completa, la radio o quimioterapia puede servir de apoyo. Dentro de las complicaciones postoperatorias se incluye como es de suponer al síndrome de Horner, simpatectomía parcial, daño al nervio recurrente y paraplegia.

Los *malignos*, son los sarcomas de células alargadas e incluyen a los neurofibromas malignos, a los schwannomas malignos y a los fibrosarcomas neurogénicos. Se presentan entre la tercera y la quinta década de la vida afectando por igual a hombres y mujeres. Se asocian a neurofibromatosis. Son síntomas frecuentes, el dolor y déficit nervioso. El manejo de elección es la resección completa, lo que no siempre es posible, habiendo de recurrir en esos casos, a la radio y quimioterapia.

Los *tumores del sistema nervioso autónomo*, a diferencia de los previos, se originan de las células neuronales y no de las vainas. Forman toda una familia, que van desde el ganglio neuroma benigno bien encapsulado hasta el neuroblastoma maligno, no encapsulado de comportamiento agresivo. Su origen embriológico, explica por qué se les encuentra tanto en las glándulas adrenales como en los ganglios simpáticos; sin embargo, los ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas “prefieren” al mediastino posterior. En contrario, el 50% de los neuroblastomas son adrenales y el 30% son mediastinales.

Los *ganglio-neuromas* están compuestos por una o más células ganglionares maduras, que se originan en las células nerviosas ganglionares y constituyen el más diferenciado de los tumores de los ganglios autónomos. Muchos son asintomáticos y en general se identifican entre la segunda y la tercera década de la vida. Son oblongos y con bordes definidos, generalmente localizados a lo largo de la cara antero-lateral de tres a cinco cuerpos vertebrales. Para su identificación y estudio, es preferible la RNM. El manejo ideal, es la resección quirúrgica.

Los *ganglioneuroblastomas* son bastante raros, compartiendo las características histológicas de los ganglio-neuromas y los neuroblastomas. Afecta a ambos sexos, se les encuentra desde la primera década de la vida, y su comportamiento depende del tejido dominante. La mayor parte de las veces los síntomas, obedecen al tamaño de la tumoración la cual suele ser bastante grande con extensión intraespinal y metástasis.

Los *neuroblastomas* son tumores de niños jóvenes, el 95% de dan en pacientes <5 años de edad. Son muy agresivos, dan metástasis tempranamente, no tienen cápsula y a menudo presentan hemorragia, necrosis o degeneración quística. Los síntomas principalmente son el dolor, el déficit neurológico y el síndrome de Horner, en un niño con disnea y ataxia. Además dado que producen sustancias vasoactivas, los pequeños están hipertensos, rubicundos y presentan diarrea.

Se caracterizan por ser una masa paravertebral alargada, algunas veces embebida en las estructuras óseas con gran daño esquelético. El 80% tienen calcificación; la RNM es ideal (al igual que para otros tumores neurogénicos) para poder evaluar el grado de compromiso espinal.

De hacerse el diagnóstico oportunamente, la resección puede ser curativa, sin embargo dado que la mayoría se identifica en estadios más avanzados, aunque sea resecable, el manejo debe complementarse con quimio y radioterapia o bien administrarse antes del TQ. Dentro de los indicadores de mal pronóstico, se incluye el gran tamaño, origen extratorácico, presentación en un paciente anciano y el que histológicamente esté pobremente diferenciado.

Emergencias torácicas por cáncer.

Ha quedado claro que los principales problemas de las lesiones malignas del tórax, se originan por el crecimiento, compresión o erosión hacia estructuras adyacentes. Las emergencias que esto origina, básicamente son la hemoptisis, el llamado síndrome de de la vena cava (SVC) y la obstrucción a las vías aéreas.

La *hemoptisis* puede poner en peligro la vida. Sus causas son variadas y entre ellas se encuentran los tumores endobronquiales friables o la erosión que la neoplasia puede hacer de un vaso intrapleural pequeño o la penetración hacia uno de los grandes vasos del tórax. Obviamente cuando se abren hacia la aorta o la cava superior casi siempre se da un cuadro dramático y mortal hasta en el 50% de los casos. Si se trata de un vaso pequeño, la hemoptisis suele ser evidente pero no abrupta, como en casos de tumores endobronquiales friables, en donde los vasos erosionados son las arterias bronquiales, desde luego no por ello debe considerarse con ligereza. El primer paso es localizar el sitio de la hemorragia, y la manera más directa es efectuando broncoscopia. En casos moderados, permite localizar el sitio del problema y con ello ubicar el blanco de la radioterapia. En las hemorragias masivas, además de diagnóstica permite controlar el sitio y estabilizar al enfermo, para continuar con la radioterapia para detener la hemorragia. Actualmente se cuenta para localizar el sitio de las lesiones, con recursos tecnológicos menos invasivos como algunas modalidades de la TAC.

El *síndrome de la vena cava superior*, resulta de la oclusión de esa vena, con el consecuente incremento de la presión venosa en la porción superior del cuerpo, que origina edema de la cabeza, cuello y brazos, además de cianosis, plétora y vasos subcutáneos distendidos. El edema suele comprometer la funcionalidad de la laringe y la faringe, lo que se traduce clínicamente en tos, ronquera, estridor y disfagia. El edema cerebral ocasiona cefalea, confusión y coma. No es raro, que la tumoración no sólo comprima desde afuera a este vaso venoso sino que también lo haga sobre el corazón. Además, si tomamos en cuenta que a través de ella llega hasta un tercio del volumen de retorno hacia el corazón derecho, las alteraciones hemodinámicas sistémicas son entendibles. La presión dentro de esa gran vena llega a ser de 20 hasta 40 mm Hg (normal 2 a 8 mm Hg). Aunque la apariencia pletórica es impresionante, en si misma no es un gran problema, pero en contrario, el edema cerebral, es de preocupar.

El proceso de obstrucción es lento, como lo denotan los vasos dilatados, sin embargo en ocasiones, se presenta en forma aguda con compromiso respiratorio y hemodinámico. El 65 % de los casos se deben a neoplasia maligna, principalmente el cáncer de células no pequeñas del pulmón (50%), el de células pequeñas del pulmón (25%) y el linfoma o metástasis (10%); actualmente, hasta el 35 % de los casos no neoplásicos, se deben a una obstrucción *intravascular*, consecutiva a la colocación de catéteres centrales y marcapasos.

El manejo de las malignas, se efectúa con el tratamiento de la enfermedad y el alivio de los síntomas de la obstrucción. El promedio de vida de estos enfermos es de seis meses, aunque podría variar en algunas circunstancias, aunque debe quedar claro, que la obstrucción de la vena no es en si, un factor de mal pronóstico, de

hecho si se trata la neoplasia con obstrucción, se puede llegar a la curación, como sucede en casos de linfoma, cáncer pulmonar de células pequeñas o de células germinales, los cuales responden rápidamente a la quimioterapia.

Lo primero que hay que hacer es elevar la cabeza del enfermo. Empíricamente se han administrado glucocorticoides y diuréticos. La radioterapia es la mejor solución, pero se necesita confirmación y clasificación histológica. La quimioterapia es efectiva en el 80% de los casos de linfoma NH. La colocación de férulas es útil, sobretodo en casos de tumores como los mesoteliomas que no responden bien ni a la quimio ni a las radioterapias. En ocasiones, se prefiere el puenteo con injertos.

A diferencia de las dos anteriores, en los casos de *obstrucción de las vías aéreas*, el manejo debe ser la colocación de férulas, ya que con ello se permite la ventilación; la radioterapia subsecuente se aplicará con las particularidades de cada caso.

Mediastinitis fibrosante.

Es una enfermedad benigna, rara, caracterizada por la proliferación de colágena acelular y tejido fibroso dentro del mediastino. Muchos casos son idiopáticos, pero otros se consideran como una respuesta inmunológica anormal a la infección por *Histoplasma capsulatum*. Esta fibrosis mediastinal también llega a presentarse aunque rara vez, asociada a infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y *Blastomyces dermatitidis* o a síndrome de Behçet, sarcoidosis, radioterapia, tiroiditis de Riedel, colangitis esclerosante y el empleo de metilsergida. Obviamente cuando no se encuentra la causa, se denomina idiopática.

Histológicamente, se encuentra fibrosis abundante, con escasa celularidad y compresión del tejido adiposo, en algunos casos se llega a identificar *H. capsulatum*. Los síntomas se deben al compromiso de las estructuras mediastinales, sobre todo las aéreas, presentándose tos, disnea, hemoptisis y neumonía. Cuando se rodean otras más se presenta el síndrome de la vena cava superior, disnea y hemoptisis por compresión de las venas pulmonares, hipertensión pulmonar y cor pulmonale por compresión de las arterias, ronquera por compromiso de los nervios recurrentes, disfagia y hemorragia del tubo digestivo por compresión esofágica y angina de pecho por la constricción fibrosa de la aorta y sus ramas. Por medio de las RX se demuestra una masa hiliar, con opacidades del parénquima y mediastino ancho, rara vez derrame pleural, cardiomegalia y crecimiento de la pulmonar. La TAC permite evaluar el compromiso de las estructuras mediastinales.

No es fácil hacer el diagnóstico y con frecuencia se requiere toracotomía para obtener una buena muestra histológica, ya que las obtenidas por técnicas de invasión mínima, habitualmente no son suficientes. Tampoco es cosa sencilla determinar la causa, ya que por ejemplo en el caso de los marcadores de infección, al momento del diagnóstico, éstas ya han desaparecido dado que esta reacción tan severa se presenta muchos años después de que desaparecieron las bacterias, por otro lado, tampoco es de gran utilidad precisarle ya que la fibrosis está literalmente posesionada del mediastino y ningún tratamiento específico lo podrá revertir.

Los recursos terapéuticos son escasos y de eficacia limitada. Quizá la única opción son procedimientos para reconstruir las estructuras comprimidas que den

manifestaciones clínicas; aún ello es difícil por lo denso del proceso fibroso; actualmente se recurre a la colocación de férulas con técnicas de invasión mínima, dentro de los vasos y las vías aéreas.

Enfermedades del esófago torácico.

El esófago (Gr. *oisophagos* de *oisein* = llevar + *phagēma* = comida), es una estructura muscular tubular, que se extiende desde el cartílago cricoides al nivel de la sexta vértebra cervical, hasta el cardias gástrico, ubicado a la altura de la décima vértebra torácica. Su longitud es de unos 25 cm.

Consideraciones anatómicas.

En la porción cervical, se encuentra por delante de la fascia prevertebral, discretamente inclinado hacia la izquierda, pero entra al tórax, a cota con la primera vértebra dorsal, justo en la línea media. Inicia en la estrechez cricofaríngea como continuación del músculo cricofaríngeo, justo en el borde inferior del cartílago cricoides, para terminar con su apertura en el estómago, rodeado de un esfínter fisiológico.

El *segmento cervical*, está irrigado por las ramas esofágicas de las arterias tiroideas inferiores, sus venas drenan hacia los troncos venosos braquiocefálicos. Los linfáticos desaguan, siguiendo la arteria tiroidea inferior, hacia el grupo posteroinferior de los ganglios cervicales profundos. Está innervado por el nervio laríngeo recurrente, que proporciona las fibras sensoriales, motoras y secreto-motoras. La innervación somática se desprende de los cuerpos del ganglio cervical medio y llega al esófago por medio de la propia arteria tiroidea inferior. En consecuencia, su apoyo neurovascular es idéntico al de la tráquea, la laringe inferior y la hipofaringe.

Una vez que rebasa el nivel de la primera vértebra dorsal, inicia su largo *trayecto intratorácico*, un poco hacia la izquierda, por detrás del bronquio de ese lado que, junto con la aorta, le comprimen, dando origen al denominado *estrechamiento aórtico-bronquial* que se extiende por unos cinco centímetros. El hecho de que se conserve en contacto con los cuerpos vertebrales, le proyecta hacia delante, lo que origina una concavidad más acentuada que la de la columna vertebral. Pasa enfrente de la aorta torácica en contacto con el pericardio; para finalmente atravesar al diafragma a 2.5 cm a la izquierda de la línea media, a la altura de la décima vértebra dorsal, punto que corresponde, sobre la pared torácica anterior, al séptimo cartílago costal izquierdo, justo por fuera del borde esternal. Su paso por el anillo diafragmático, le genera otra estrechez. El trayecto intraabdominal, en promedio de no es de más de cuatro centímetros. En el mediastino superior, le cruza por el lado izquierdo el arco de la aorta y por el derecho el cayado de la vena ácigos. El conducto torácico está, inicialmente en el extremo inferior, en su lado derecho, pero dado que ese tubo asciende con una inclinación hacia la izquierda, en el mediastino superior ya está a su siniestra. La pleura le toca en algunos sitios, sobre todo la del hemitórax derecho, pero no existe un solo sitio en el cual ambos estén unidos. En su trayecto mediastinal, la irrigación se hace por las ramas esofágicas de la aorta, y el pequeño segmento abdominal la recibe de las ramas correspondientes provenientes de la

arteria gástrica izquierda. El retorno venoso de la parte media, es hacia la ácigos y en el abdomen a las tributarias de la vena gástrica izquierda que desemboca en la vena porta. Esto le da características muy especiales a la zona, ya que es asiento de una red de *anastomosis entre venas portales y sistémicas*, localizada a la altura del tendón central del diafragma ubicado al mismo nivel que la octava vértebra torácica. Precisamente ese es el sitio, en casos de hipertensión portal, donde se originan las várices esofágicas. El drenaje linfático, sigue a las arterias, por lo que la porción media drena hacia los ganglios preaórticos del mediastino posterior y de ahí al grupo traqueo-bronquial y a los linfáticos mediastinales. La porción inferior drena, siguiendo a la arteria gástrica izquierda, hacia los ganglios preaórticos del grupo celiaco. La mitad inferior de éste conducto muscular está inervada por el plexo esofágico, el que literalmente le envuelve por debajo de las hilios pulmonares. El parasimpático, está representado por los vagos y la contribución del simpático, se desprende de los cuatro ganglios superiores del tronco del mismo nombre. Los nervios vagos proporcionan la inervación motora, la mucosecretora y la sensorial; la vasomotora proviene del simpático. Es conveniente resaltar el hecho, que tanto en el cuello como en el mediastino, los conductos respiratorio y digestivo, tienen innervación idéntica. Los vagos y el simpático, se mezclan entre sí.

La pared muscular, consiste de una capa interna circular y una externa longitudinal. En el tercio superior el músculo es estriado y en los dos tercios restantes es liso, aunque entre ambos no hay una línea de demarcación bien definida; de hecho se mezclan en un trecho. Es conveniente recordar que la deglución, tiene dos componentes, uno oro-faríngeo voluntario y otro esofágico, que es involuntario. La primera porción del esófago, responde con una contracción rápida, que impulsa el bolo hacia en esófago, de tal manera que la laringe quede libre rápidamente, para poder seguir ventilando. Una vez que el trago “se fue”, el músculo liso lo recibe con las ondas peristálticas rítmicas y mucho menos enérgicas. La única porción del esófago que está cubierta por una serosa, es la correspondiente a la breve porción intraabdominal (peritoneo). El esófago, siempre se encuentra aplastado de delante a atrás, sobre todo cuando pasa por detrás del corazón, lo que se evidencia normalmente en los esófago gramas. En condiciones normales, sólo se abre a consecuencia de la deglución, por lo que la mucosa está normalmente plisada con pliegues longitudinales. La submucosa es bastante gruesa, y la mucosa, sujeta al roce continuo con los alimentos, está recubierta de epitelio escamoso estratificado, el que contiene folículos linfáticos diseminados.

De lo descrito, queda claro que ésta estructura que se aplasta, inicia en un esfínter superior bien definido, que realmente **no** le pertenece ya que se origina del músculo circo-faríngeo, y termina en otro llamado esfínter esofágico inferior (EEI) el que se identifica más funcionalmente, que por sus características anatómicas, con una longitud de tres a cuatro centímetros y que ejerce una presión de 25 mmHg.

Síntomas de la enfermedad esofágica.

Obviamente, la función del esófago, es permitir el paso de la saliva y el deglutorio desde la orofaringe, hacia el estómago. Cualquier cosa que interfiera con ello, ya sea por compresión extrínseca, por compromiso de la motilidad, lesión

de su mucosa u obstrucción de la luz, da una serie de síntomas que son el común denominador de la patología de este segmento del tubo digestivo.

El término *disfagia*, se emplea para describir la dificultad al deglutir pero no necesariamente dolor al hacerlo, además el contenido del bolo puede variar el síntoma, ya que en ocasiones se llega a presentar solo para sólidos y ser progresiva hasta que sólo se pueden tomar líquidos. También puede darse en cada deglución, ser intermitente con algunas mejorías o ser progresiva. Por ello se le sugiere un apellido y a la vez una clasificación que permite presuponer el mecanismo y la causa. De ahí que se consideren algunas variedades como las disfagias contráctil, esofágica, inflamatoria, ilusoria, nerviosa, orofaríngea, parálitica, sideropénica, espástica, valecular y funcional. Por *afagia* se entiende la imposibilidad para engullir y por *odinofagia* (Gr. *odynē* = dolor) la ingesta dolorosa.

Con mucha frecuencia se emplean como sinónimos los términos regurgitación y reflujo. Esto es un error, ya que no significan lo mismo. Regurgitación (L. *gurgitare* = anegar), se debe emplear para describir el regreso de lo pasado que anega al esófago por impedimento a su tránsito distal. Por reflujo (L. *fluxus* = flujo), se entiende como el regreso pasivo y patológico del contenido gastroduodenal, en sentido contrario al flujo normal, por lo que “se “sube” al esófago, pudiendo llegar hasta la laringe e incluso pasar a la tráquea. La mayor parte de su contenido generalmente regresa por donde vino, pero ocasionalmente se escapa.

El dolor de origen esofágico, se llega a confundir con problemas coronarios.

Recursos disponibles para el estudio de la enfermedad esofágica.

La *RX de tórax*, sigue siendo de utilidad para demostrar cuerpos extraños **radiopacos**. El trago de bario, así como otros estudios con medio de contraste, cada día tiene menos indicación, ya que con el advenimiento de la endoscopia se le ha relegado considerablemente, aunque tienen gran sensibilidad para detectar lesiones discretas como es el caso de las estenosis que dejan una luz de más de 10 mm, y no hay que olvidar que la insuflación endoscópica modifica las características de los pliegues por lo puede obviarse una lesión discreta aunque sea muy sintomática. El empleo de un bolo sólido (pan o la golosina llamada malvavisco) impregnado con éste medio de contraste para estudiar el video grabado de la deglución y su tránsito, es de utilidad como complemento en el estudio de las alteraciones de la motilidad. En ocasiones se recurre a medio de contraste hidrosoluble, para instilarlo a través de un catéter o deglutirlo; obviamente hay que estar seguro de lo que se hace y lo que se busca. El bario está contraindicado en los casos en los que se sospeche perforación o fuga.

La TAC y la RNM, son de utilidad ya que proporcionan imágenes estáticas o en múltiples planos, siendo particularmente útiles para evaluar compresión extrínseca (anillos vasculares o duplicaciones).

La *endoscopia esofágica*, con esófago-duodenoscopia flexible, es **el estudio básico** para las manifestaciones esofágicas ya mencionadas. No sólo permite visualizar desde la orofaringe hasta el duodeno, sino que además hace posible la toma de biopsias, el raspado para muestras citológicas, la remoción de cuerpos extraños, dilatación de áreas con estenosis, la esclerosis de venas dilatadas, etc. También es

factible video-grabar todo el estudio, lo que permite su revisión pertinente y las interconsultas necesarias. Hoy en día es posible efectuar US transesofágico con el objeto de estudiar la pared esofágica en casos de neoplasias, así como de los ganglios linfáticos cercanos, incluso algunos equipos permiten la biopsia de ellos con aguja fina.

Todavía existen los esofagoscopios rígidos, su uso se ha relegado para la remoción de cuerpos extraños, aunque los flexibles también son útiles para ello. La elección depende de las habilidades de quien los emplee.

La *manometría esofágica* y el *monitoreo del pH durante 24 hr* se han sumado a los recursos diagnósticos, la primera para estudiar las alteraciones de la motilidad y el segundo para demostración de reflujo gastro-esofágico.

Malformaciones congénitas.

Ya se describieron las estenosis asociadas a fístula traqueal. La *estenosis simple* se presenta entre 1 por 25,000 a 1 por 50,000 nacidos vivos y a veces se asocia dentro de lo que se ha denominado *complejo de VATER*, a otras alteraciones gastro intestinales, cardíacas o cromosómicas (Vertebrales, vasculares, Anales, Traqueo-esofágicas, Esofágicas, Renales y displasia radial). Generalmente se hacen evidentes en cuanto el bebé inicia con los alimentos sólidos, y entre sus causas, se encuentran remanentes traqueo-bronquiales, engrosamiento fibro-muscular y membranas. Habitualmente se manejan con dilataciones, aunque algunos casos requieren corrección quirúrgica. La estenosis del esófago medio habitualmente es fibro muscular; dentro de las distales, se encuentran las causadas por membranas y mucosa gástrica aberrante.

La *duplicación esofágica*, es menos rara (1 en 8000) y ocupan entre el 10% y el 15% de las llamadas duplicaciones gastrointestinales. Se originan por la vacuolización aberrante del esófago durante el primer trimestre de la gestación. Puede ser quística o tubular, y para considerarles como tal, deben estar pegadas al esófago, ser conformadas con dos capas musculares y tener recubrimiento epitelial. Las quísticas habitualmente se encuentran en el mediastino posterior y se originan porque la duplicación no tiene salida, de tal manera que al seguir la producción de sus glándulas epiteliales, crece y aplasta al otro componente, impidiendo el paso del bolo, con la consecuente regurgitación, lo que explica los síntomas respiratorios y el vómito. En ocasiones se palpa una masa cervical. Se debe reseca porque de no hacerlo, además del problema al comer, con el tiempo, se hará un mecanismo de masa sobre las estructuras circunvecinas.

El *anillo de Schatzki* (1901-1992) es una membrana de mucosa que se localiza a la altura del ligamento freno-esofágico. Se descubre al tratar de explicar la causa de disfagia o por alguna otra indicación de endoscopia. Dado que se encuentra justo en la interfase mucosa, la cara superior está cubierta de mucosa escamosa y la inferior de mucosa gástrica columnar. Actualmente se le considera como una estenosis péptica frustrada.

El *síndrome de Plummer* (1874-1936)-*Vinson* (1890-1959), también conocido como de *Patterson* (1863-1939)-*Kelly* (1865-1941) se cataloga como una disfagia sideropénica, ya que co-existe con anemia ferro-priva. Cursa con membranas

esofágicas. Es bastante raro y afecta más a mujeres de mediana edad. La disfagia es intermitente y progresiva a lo largo de los años. En ocasiones predominan los síntomas de la anemia (debilidad, fatiga, palidez, taquicardia). En algunos casos los enfermos también presentan glositis, queilitis angular y coiloniquia. Se maneja con dilataciones y reposición de los nutrientes necesarios; de no hacerse evoluciona a estenosis. Se le ha asociado a cáncer esofágico alto, distal al cricoides.

La *disfagia ilusoria* (L. *lusus naturae* = broma de la naturaleza) en sí misma no se debe a una patología del esófago, sino a la compresión extrínseca de ésta estructura por una arteria subclavia aberrante. No es una malformación inusual ya que se presenta hasta en el 1% de la población en general, sin embargo la inmensa mayoría no presenta síntomas. Se atribuye a la involución anormal del cuarto arco aórtico lo que permite que permanezca unido la séptima arteria intersegmentaria, un arco dorsal persistente en forma anómala, lo que origina este vaso anormal que pasa por detrás del esófago y por delante de la columna vertebral. La endoscopia permite apreciar una zona del esófago medio, disminuida en su área por una compresión extrínseca, *pulsátil* sobre su pared posterior. La muesca se puede demostrar por la TAC. Se maneja quirúrgicamente, aunque no por la ligadura simple y sección, ya que esto suele resultar en déficit de perfusión en el brazo derecho, es conveniente puentearla.

Constricciones, anillos y estenosis.

La disminución estructural benigna de la luz del esófago, suele ser causa común de disfagia. Las *constricciones* simples son cortas y rectas, sin embargo algunas son muy complejas caracterizándose por ser largas, asimétricas y no circulares como son las ocasionadas por la ingestión de cáusticos, posradioterapia torácica o algunos problemas dermatológicos como la epidermolisis bulosa esofágica, que es una alteración congénita del epitelio escamoso. Cuando están “muy apretadas”, el esófago proximal se tiende a dilatar y predispone a la aparición de divertículos. El común denominador es que sean lesiones fibrosas y fijas que no ceden con facilidad a los intentos de dilatación; de ahí el alto riesgo de perforación. Habitualmente requieren de dilataciones repetidas.

Los anillos son lesiones prominentes mucosas y sub-mucosas. La mayoría son de consistencia ahulada, elásticas y a menudos reversibles por las dilataciones, las cuales se suelen realizar sin dificultad, a diferencia de lo que sucede con las zonas de estrechez. Obviamente es imposible garantizar que esa regla se cumpla, por lo que hay que tener presente que alguna estrechez llega ser muy simple, y algún anillo a ser muy complejo.

Las estenosis del tercio inferior, habitualmente son consecuencia de enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE).

Entre las enfermedades sistémicas que llegan a ocasionar estenosis esofágica, se encuentra la enfermedad de Crohn, el síndrome de Behçet, la enfermedad injerto contra huésped y la enfermedad granulomatosa crónica.

Cuerpos extraños en el esófago.

Todos los papás, han podido constatar la tendencia casi compulsiva de los niños por explorar el mundo que les rodea, y eso lo hacen continuamente ¡tocando

con las manos y probando con la boca! Desgraciadamente algunos de estos objetos, sujetos de la investigación infantil, terminan atorados en su esófago. La mayoría pasan “hacia abajo” (80%-90%), pero entre el 10% y el 20% requerirán endoscopia para removerlos y el 1% algún procedimiento quirúrgico.

Clínicamente, se manifiesta por babeo, imposibilidad para deglutir, dolor torácico y en ocasiones dificultad respiratoria. La placa convencional de tórax identifica el problema casi siempre, cuando son radio-opacos, desafortunadamente esto sólo sucede en el 65% de los casos, predominando entre ellos las monedas y últimamente las baterías planas para reloj. Entre los no radio-opacos se encuentran, productos de plástico y tapaderas de los envases de aluminio, lo que de sospecharse clínicamente, podría corroborarse con el esofagograma con medio de contraste. El estudio radiológico convencional, debe incluir placas antero-posteriores y laterales de cuello y tórax. En ocasiones la TAC es de utilidad, aunque no es un estudio de primera elección pero que suele proporcionar información valiosa en los casos complicados y de incertidumbre diagnóstica. Ante los casos de duda razonable, es preferible efectuar la endoscopia que suele ser diagnóstica y terapéutica, aunque hay que recordar que no permite evaluar el estado de otras estructuras que no sea la mucosa.

Habitualmente los cuerpos extraños se atorán a nivel de las zonas de estrechamiento relativo, consideradas como anatómicas y que se han mencionado previamente, también se detienen en sitios con estenosis o anillos anormales que hasta ese momento han pasado desapercibidos. Algunos mejoran sus síntomas, y lo más probable es que se pasen sin complicación, otros no se mueven, la sintomatología tiende a acentuarse y las condiciones de la mucosa empeoran llegando a erosionarse, por lo que debe actuarse de inmediato. Se deben remover por endoscopia; particularmente las baterías, que por cierto parecen invitar a empujarlas hacia el estómago, pero que bajo ninguna circunstancia se debe hacer, ya que ahí se corroen con gran facilidad.

En los adultos y sobre todo en los edéntulos (desdentados), es bastante frecuente, atorándose un pedazo de carne mal masticado, un hueso o un bolo grande de alimento, e incluso con frecuencia sus propias prótesis dentales, aunque no son raras las cucharas, agujas, navajas de rasurar, cepillos de dientes, etc. También es frecuente entre prisioneros, y aquellos con retardo mental o trastornos psiquiátricos, que ingieren varios objetos a la vez o lo hacen repetidamente. Muchos de estos accidentes se dan en sujetos que han estado ingiriendo alcohol durante el yantar. Es conveniente preguntar qué comida se ingirió, ya que suele cambiar de acuerdo al tipo de cocina, como por ejemplo la asiática, rica en vegetales y pescados.

La mayoría, se atascan en el esófago superior (84%), lo que hay que tomar en cuenta sobre todo al introducir un esofagoscopio flexible, por lo que debe hacerse con lentitud y observando con detenimiento, desde la porción laríngea de la faringe.

Un cuerpo extraño impactado en el esófago, llega a ocasionar inflamación, ulceración de la mucosa, hemorragia, y perforación e incluso pueden ser mortales. Los fragmentos de hueso y las espinas son temibles ya que son una de las principales causas de perforación, no sólo del esófago, sino del resto del tubo digestivo. Las

complicaciones se incrementan exponencialmente, después de las 24 horas del accidente, por lo que hay que actuar a la brevedad posible, el tipo de esofagoscopia recomendado, depende de la experiencia del endoscopista.

Las complicaciones de su remoción endoscópica son la laceración de la mucosa y la hemorragia; la fiebre preocupa, y debe manejarse con antibióticos. La perforación es una situación grave que requiere toracotomía inmediata para su reparación.

Lesiones esofágicas.

Entre éstas se incluyen las perforaciones, quemaduras, lesiones por medicamentos y la ruptura espontánea.

Las *perforaciones esofágicas*, suelen ser traumáticas, inflamatorias y neoplásicas. Los casos de *lesión perforante* del esófago se han incrementado, sobre todo porque actualmente los procedimientos endoscópicos, se han convertido en un recurso de gran utilidad en el diagnóstico y manejo de muchas patologías esófago-gastro-duodenales. A pesar de sus bondades, la esofagoscopia no está exenta de riesgos y ello se refleja en el hecho de que el 60% de este tipo de heridas, resultan ser complicaciones del procedimiento o de las dilataciones y/o de la escleroterapia de várices esofágicas. Otras causas son vómito incoercible (barotrauma), trauma externo, cuerpos extraños, sondas o complicaciones quirúrgicas. El hecho de que exista alguno de esos antecedentes, en un paciente que cursa con fiebre, disfagia, dolor torácico, enfisema subcutáneo, disnea, taquipnea, hematemesis y/o dolor abdominal, obligan a considerarlo como portador de la lesión, mientras no se demuestre lo contrario.

El esófago cervical, tiene la ventaja relativa de estar rodeado de estructuras musculares poderosas y muy vascularizadas que además de favorecer la reparación, impiden hasta cierto punto la diseminación de la infección. Son más comunes en pacientes traumatizados y es el sitio en donde más de detienen los cuerpos extraños. Un dato muy típico es el enfisema subcutáneo. Aunque algunos casos se pueden manejar conservadoramente, es indispensable vigilarlos muy de cerca e invariablemente administrar antibióticos.

La perforación del esófago torácico, es más grave, ya que la infección se puede extender por toda la cavidad, lo que es favorecido por la presión negativa. La contaminación pleural generalmente es izquierda. La irritación de inicio es de origen químico, pero esto favorece el crecimiento de la flora bacteriana oral lo que ocasiona inflamación secundaria y sepsis.

La lesión de la porción abdominal, obviamente cursa con datos de peritonitis aguda, y no es raro que haya aire libre subdiafragmático.

Las heridas por proyectil de arma de fuego o navajas, son bastante raras (menos del 1%); si se sospechan por el trayecto, se debe seguir la misma metodología diagnóstica. El manejo es quirúrgico y de urgencia.

La *ruptura barogénica* del esófago, merece mención especial, ya que se origina durante algún episodio de vómito que se da contra la glotis cerrada lo que aumenta la presión dentro del esófago y en ocasiones se omite el diagnóstico inmediato. También se le ha conocido como síndrome de Boerhaave (1668-1738) y la lesión

típica, es una laceración longitudinal localizada en el tercio inferior, lo que se explica, porque en ésta zona, a diferencia del tercio superior en donde se mezclan las fibras musculares estriadas con las lisas, sólo se encuentran fibras lisas, a lo que se suma el incremento en la presión intraluminal generado por el arqueado repetido y enérgico. El hecho de que a éste nivel el esófago se encuentre desplazado hacia la izquierda explica porque se compromete más la cavidad pleural de ese lado.

El diagnóstico se corrobora con la demostración radiológica de aire en el cuello o mediastino, lo que se hace evidente con el escape de medio de contraste hidrosoluble gastro-grafina, sin olvidar que llega a ser falso negativo hasta en un 10% de los casos. La TAC es de utilidad.

El llamado síndrome o *laceración mucosa longitudinal* de Mallory (1900-1986)-Weiss (1898-1942), se produce por un mecanismo distinto al precedente, en el cual en general lo frecuente el vómito es el factor más relevante. Su principal manifestación es la hemorragia de tubo digestivo, sobre todo en varones entre los 40 y 60 años. Se debe considerar dentro del diagnóstico diferencial de la hemorragia del tubo digestivo, dado que hasta el 15% de esos casos obedece a éste problema. Es más frecuente, pero no únicamente, en aquellos en sujetos alcoholizados, con hernia hiatal o gastritis. Habitualmente el daño es una solución de continuidad vertical en la mucosa gástrica, justo por debajo de la unión escamo-columnar; sólo en el 10% se lacera la mucosa esofágica.

Aunque pocos, hay varios casos de *laceraciones esofágicas por alimentos*, que llegar a presentarse hemorragia seria. La mayoría se localizan en el tercio distal, pero se llegan a identificar algunas en el medio e incluso en ocasiones se descubren más de dos. Entre los alimentos relacionados, se encuentran las papas a la francesa, tacos, pan de pita, etc.

Los *cáusticos*, también conocidos como corrosivos, son sustancias químicas que ocasionan daño por contacto a los tejidos. Habitualmente son ácidos con pH menor de 3 o álcalis con pH mayor de 11. La posibilidad de daño al esófago, después de su ingesta, depende de varios factores, incluyendo el pH del producto, su estado (sólido, líquido o gel), el tiempo de contacto tisular, así como la cantidad y la concentración de la sustancia ingerida. El pH se puede identificar en la sala de emergencia, mediante tiras reactivas si el enfermo llega con una muestra. Los sólidos son más peligrosos ya que al ingerirse tienen gran propensión a adherirse a la mucosa lo que incrementa el tiempo de contacto.

Los ácidos y los álcalis producen diferentes tipos de daños. Los primeros ocasionan necrosis por coagulación y formación de una escara lo que suele limitar la penetración y la profanidad de la herida. Los álcalis por el contrario, se combinan con las proteínas tisulares ocasionando necrosis por licuefacción y saponificación, penetrando hacia los tejidos profundos y ocasionando trombosis de los vasos sanguíneos con lo que se impide el flujo hacia los sitios dañados. Independientemente de las particularidades de las lesiones que ocasionan, ambas son serias ya que tienen el potencial de ocasionar daño en el espesor total de la pared esofágica.

La lesión inicia en los minutos consecutivos a la ingesta del cáustico y suele persistir por horas. Se caracteriza por necrosis eosinofílica, edema y congestión

hemorrágica. De cuatro a siete días después del accidente, la mucosa se esfacela y con ello inicia una invasión bacteriana, lo que conlleva más inflamación y la formación de tejido de granulación; es el momento en que las úlceras se cubren con una capa fibrinoide, y si va más allá de la capa muscular, es cuando se suelen perforar. A partir del cuarto o quinto día, se presentan los fibroblastos, formándose un “molde esofágico” compuesto por células muertas, secreciones y quizás fragmentos de alimentos. A partir del décimo día, se inicia la reparación y un mes después la zona cruenta se empieza a epitelizar.

El manejo lógico pareciera ser el intento de neutralizar el pH ya sea con un ácido o una base débil, sin embargo esto no se ha recomendado por el temor a que se presente una reacción exotérmica; no hay que caer en la tentación de administrar carbón activado ya que además de no neutralizar los cáusticos, interfiere con la evaluación endoscópica.

La preocupación más seria, son las complicaciones crónicas del ingesta de estas sustancias. Entre ellas se encuentra la estenosis y la transformación maligna.

La estenosis se da entre el 26% y el 55% de los casos, y a pesar de diferentes recursos que se han puesto en práctica para evitarles, realmente no hay nada que lo logre, ya que es algo que puede llegar a suceder hasta años después del incidente.

La *ingesta de medicamentos* en comprimidos (píldoras), no es una causa rara de úlceras, hemorragia, estenosis e incluso perforación del esófago. Desde luego, el antecedente de alguna lesión esofágica previa es un factor predisponente, igual que lo es un divertículo, pero en el caso particular, se hace referencia al hecho de que en sujetos “normales”, una tableta o cápsula se quede pegada a la mucosa esofágica. No es raro que el médico indique “tómese antes de acostarse” y ello puede ser interpretado por el enfermo, como hacerlo justo antes de adoptar el decúbito. Algunos medicamentos son particularmente cáusticos, entre otros se incluyen, tetraciclinas, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y cloruro de potasio. Lo mejor es prevenirle, dando las instrucciones adecuadas a los pacientes, para que *siempre* ingieran los medicamentos nocturnos (o de antes de la siesta), con suficiente líquido y de pie. Hay que recordar que éste antecedente, suele ser la explicación para algunas estenosis en estudio.

Divertículos esofágicos.

Estas *dilataciones saculares* del esófago, se localizan en el tercio medio o justo por encima del tendón del diafragma. Se descubre la mayoría de las veces, por el esófago-grama con bario, pero en todos se deberá efectuar endoscopia y manometría para identificar enfermedades asociadas y descartar problemas motores. Entre los principios del tratamiento se incluyen, la cuidadosa y total disección del divertículo para evitar la lesión de las estructuras mediastinales, la remoción completa o en su caso inversión del saco, una miotomía adecuada para aliviar la obstrucción distal, y la prevención de la regurgitación gástrica en caso de existir.

Los del tercio medio, tradicionalmente se han clasificado como de *tracción*, partiendo del supuesto de que un proceso inflamatorio, como podría ser tuberculosis ganglionar o la mediastinitis fibrosante, es la responsable del “jalón” a la pared del esófago. Actualmente, se acepta que son más por pulsión, es decir el resultado del

incremento de la presión intraesofágica, consecutiva a problemas de motilidad, por lo que siempre habrán de efectuarse los exámenes pertinentes. Es un divertículo verdadero ya que la pared está formada por todas las capas, la mayoría de las veces suele ser un hallazgo accidental del esófagograma (3.6%). Muchos son asintomáticos, sin embargo algunos llegan a ser gigantes y presentarse con alimento impactado.

Los *epifrénicos* son raros, pero la mayoría de las veces, aunque asintomáticos por sí mismos, se asocian a alteraciones de la motilidad esofágica, particularmente con la acalasia, lo que hace difícil saber qué es lo que produce los síntomas.

Enfermedad por reflujo gastro-esofágico. (ERGE)

Aunque es una enfermedad muy común, con una prevalencia en el mundo occidental de entre el 15% al 25%, aún existen problemas de definición, clasificación y de estudio a largo plazo.

Recientemente, se empezó a definir a la ERGE, como *“un estado que se origina cuando el reflujo de contenido gástrico ocasiona síntomas molestos y/o complicaciones”*. Por síntomas molestos se consideran aquellos que alteran la calidad de vida del paciente. El diagnóstico debe efectuarse en base a los síntomas y las pruebas que demuestren el reflujo como la prueba del pH, o las que hagan evidente los efectos nocivos del mismo, como son la endoscopia y el análisis histológico y en su caso, con microscopio electrónico, de las biopsias respectivas. También se incluye dentro de ésta definición, que el contenido del reflujo sea ácido o gaseoso.

Así mismo, se han dividido las manifestaciones de la enfermedad en esofágicas y extraesofágicas. Entre las primeras se incluyen la pirosis, regurgitación y dolor torácico asociado al reflujo. Al ser sometidos a endoscopia y biopsia, se subdividen en los llamados *“síndromes de lesión mucosa”*, entre los que se incluye la esofagitis por reflujo, la estenosis, el llamado esófago de Barrett y el adenocarcinoma. Entre las manifestaciones extraesofágicas, se considera laringitis, tos, asma y daño dental.

La gravedad de la ERGE y la duración, tienen una muy pobre correlación con el grado de esofagitis y hasta el momento existe todavía alguna controversia acerca de la posibilidad de considerar tres grupos distintos de complicaciones de la enfermedad entre los que se incluye a la enfermedad ERGE no erosiva, la erosiva y al esófago de Barrett.

La estenosis esofágica se presenta en el 0.1% de los casos, y desde luego es causa de disfagia, con la circunstancia curiosa, de que a medida que ésta se hace más evidente, la pirosis disminuye, por que la zona fibrosa se transforma en una barrera contra el reflujo. Habitualmente, la lesión es circular, lisa de no más de un cm de longitud, localizada en el esófago distal. En caso de que la disminución de calibre esté en el esófago medio, deberá pensarse en que se trata de esófago de Barrett o de una neoplasia.

El *esófago de Barrett* es la consecuencia de la ERGE grave. En ella el epitelio escamoso distal del esófago, se reemplaza por mucosa columnar especializada que contiene células globulares (caliciformes) típicas de la metaplasia escamosa. Se

considera que incrementa el riesgo de *adenocarcinoma* esofágico entre un 0.5% y el 1% por año. Tradicionalmente se le ha clasificado, dependiendo de la longitud de la lesión, como de segmento largo (>3 cm), segmento corto (1-3 cm) y segmento ultra corto (< 1 cm). Algunas zonas de la lesión, no presentan células calciformes, pero a pesar de ello, el epitelio columnar muestra las características intestinales como es la expresión de algunos marcadores entéricos. Así mismo dado que también en la mayoría, si no es que todos los casos, se encuentran algunas células mucosas de tipo gástrico, la metaplasia intestinal es incompleta, contrastando con el epitelio intestinal normal en que las células globosas, están asociadas con los enterocitos, las células neuroendócrinas y las de Paneth (1857-1890) que se encuentran en el fondo de las criptas de Lieberkühn, y que contienen gránulos de secretorios grandes.

A menudo, en las biopsias, se encuentra evidencia de inflamación, lo que es lógico ante la persistencia de la ERGE, por lo que se halla un área de epitelio con cambios de regeneración y se le considera como *negativo a displasia*. En otros casos, es difícil diferenciar al epitelio que se regenera de la displasia verdadera, por lo que se clasifica como *indefinido para displasia*. Por último en un tercer grupo, la lesión es evidente y se considera como *positivo a displasia*, de la que se reconocen dos tipos, uno denominado “semejante a adenoma” que es el más común y otro “no semejante a adenoma”

El adenocarcinoma intramucoso, se caracteriza por la invasión de células epiteliales neoplásicas, que al rebasar a la membrana basal, se proyecta hacia la lámina propia circundante o hacia la mucosa muscular. Dado que la lámina propia tiene linfáticos, los adenocarcinomas limitados a la mucosa, pueden dar metástasis a los ganglios (5%). Morfológicamente, la presencia de racimos o células individuales en la propia lámina propia, deben considerarse como adenocarcinoma intramucoso.

Se ha observado, que el riesgo de padecer cáncer en los pacientes sin displasia es del 2%, en contraste con los que tienen displasia de alto grado, en los cuales la amenaza es de entre el 16% y el 59%, por ello se ha considerado a la esofagotomía como el tratamiento de elección. Recientemente, se ha introducido la resección endoscópica de la mucosa, y algunas técnicas novedosas de ablación de la misma.

En resumen, no hay duda que el llamado esófago de Barrett es un precursor del adenocarcinoma, sin embargo no todos se comportan igual y la determinación del grado de displasia en las biopsias de la mucosa, es el recurso más empleado para determinar que pacientes tienen mayor riesgo de que progresen a la neoplasia, y que por ende requieran de vigilancia más estrecha y en su caso de manejo quirúrgico. El diagnóstico de displasia varía mucho con el patólogo, por lo tanto se considera útil una segunda opinión, antes de someter al enfermo a cirugía.

En los niños, la ERGE, inicialmente se denominó *calasia* (Gr. *chhalasis* = relajación). La mayoría de los casos responden a manejo postural, pero en algunos el reflujo prolongado llega a presentar complicaciones serias como la regurgitación en decúbito, neumonitis por aspiración, retraso en el crecimiento, dolor intratable, estenosis esofágica y esófago de Barrett. En algunas ocasiones, los síntomas se prolongan hasta la adolescencia y aún a la edad adulta.

En ambos grupos de edad, la funduplicación quirúrgica, es el único recurso que permite corregir las anomalías que llevan a la ERGE.

Algo que aún está en el aire es el papel de *H. Pylori* en los casos de ERGE. Podría ser que contribuya en algo a la patogénesis del problema. Algunos autores señalan que es conveniente su erradicación para eliminar uno de los factores que sin duda juega un papel importante en varios aspectos de la enfermedad ácido péptica. Otros aseguran que el manejo de supresión hace más difícil lograr el control de la ERGE médicamente.

Una variante de la ERGE, es el llamado *reflujo duodeno-gastro-esofágico* (RDGE). En los adultos, es normal el regreso del contenido duodenal al estómago a través del píloro, ya sea posprandial o nocturno; en algunos casos también lo hace hacia el esófago y también se le conoce como reflujo biliar o alcalino. Igualmente, se le ha considerado como una causa importante de esofagitis, en los casos tratados "eficazmente" con terapia supresora de ácido, por lo que debe considerarse como una explicación de los síntomas en aquellos pacientes con diagnóstico de ERGE, que no responden al tratamiento médico convencional. También es conocida entre los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que destruyen el píloro o lo evaden, como la gastrectomía total o la gastro-yeyuno anastomosis.

La *esofagitis eosinofílica* (EE), se caracteriza por la acumulación de eosinófilos en el esófago, de los cuales carece normalmente. Clínicamente se asemeja mucho a la ERGE, incluso llega a cursar con estenosis, pero difiere de ella histológicamente y desde luego requiere de un manejo diferente. Se presenta con más frecuencia entre varones jóvenes con altos niveles de eosinófilos en la mucosa esofágica (>23 en campo de alto poder), con hiperplasia epitelial extensa y una alta incidencia de enfermedad atópica, además de pH normal en el esófago, lo que es opuesto a lo que sucede en la ERGE. No se sabe que le ocasiona, aunque podría ser un problema alérgico. Parece tener una fuerte asociación familiar. En realidad se trata de una enfermedad de la que aún se sabe poco. Actualmente el manejo se efectúa, en los casos de estenosis, con dilatación, y se tratan médicamente con la eliminación de los posibles antígenos de la dieta lo que en el 98% de los casos mejora la histología esofágica y las manifestaciones clínicas; además se emplean antiinflamatorios. En algunos casos de exacerbación se requieren corticoides sistémicos, para continuar con su aplicación tópica en el manejo a largo plazo, sin embargo algunos enfermos son resistentes a éste tratamiento.

Otras causas de esofagitis.

La infección por *Candida*, tanto en pacientes normales como inmunodeprimidos, es frecuente en el esófago, manifestándose por la presencia de placas mucosas. En algunas ocasiones llega a producir úlceras, aunque se acepta que esto se origina por una co infección viral. Hasta el momento se ignora porque existe la predisposición esofágica. No es rara su presencia en sujetos con SIDA.

Las infecciones por *citomegalovirus* (CMV) y virus del herpes simple (VHS), son muy frecuentes en pacientes inmunosuprimidos, como es el caso de los que han recibido un trasplante.

La infección esofágica por el complejo *M. tuberculosis*, es tan rara que sólo constituye el 0.15% de todas las localizaciones de esta enfermedad. Es muy posible que por la presencia del epitelio escamoso y la motilidad, no haya muchos casos

de infección primaria esofágica. En contraste no es tan rara la extensión directa de focos en el mediastino, pulmón y vértebras. Se debe diferenciar con carcinoma, enfermedad de Crohn, actinomicosis, pénfigo y sífilis; patologías inusuales de este segmento del tubo digestivo, pero que de vez en cuando se presenta y llegan a confundir al endoscopista.

Alteraciones motoras y sensoriales.

Aunque daría la impresión que se trata de dos entidades distintas, en realidad son la manifestación conjunta de estos problemas, que típicamente se manifiestan clínicamente por disfagia a sólidos y líquidos, dolor torácico, pirosis, regurgitación, vómitos, tos o ahogamiento, hipo, eructos, y halitosis. La pérdida de peso, fiebre, síntomas respiratorios y hematemesis, son síntomas secundarios, que pueden o no manifestarse.

Cuando se identifican, la pregunta obligada está en relación a si se trata de un problema idiopático o es ocasionado por una enfermedad reconocida. Entre éstas últimas se incluyen problemas neoplásicos, inflamatorios, autoinmunes, metabólicos, hereditarios e iatrogénicos.

Los trastornos motores se dividen desde un punto de vista funcional en dos categorías. Los que ocasionan alteraciones en el vaciamiento por una relajación inadecuada del EEI y los que se generan por una falla del transporte por parte del cuerpo esofágico, ya sea por alteraciones peristálticas o por contracciones anormales. Los primeros son los que caen más dentro del campo quirúrgico.

La *acalasia idiopática del esófago*, se caracteriza por el compromiso de la relajación del EEI probablemente por degeneración del plexo de Auerbach (1828-1897), lo que al asociarse el incremento en la presión del propio EEI y ausencia en la contracción del cuerpo esofágico, obstaculiza el paso del bolo hacia el estómago. Es una enfermedad rara, con una frecuencia anual de 1/100,000 y prevalencia de 1/10,000. Se presenta a cualquier edad y afecta por igual a ambos sexos, diagnosticándose más entre los 25 y los 60 años de edad. Muy ocasionalmente se llega a encontrar alguna presentación familiar, pero no existe evidencia de alguna causa genética.

Dado que el daño neuronal es irreversible, todo intento terapéutico, debe considerarse como paliativo.

El esófagograma permite el diagnóstico, lo que se confirma con la manometría, por medio de la cual se hace evidente la *aperistalsis* del cuerpo esofágico y el incremento de la presión del EEI, el cual no se relaja o lo hace parcialmente durante la deglución. La dilatación del esófago llega a ser tan masiva, que incluso puede ocasionar compresión sobre la aurícula izquierda ocasionando insuficiencia cardiaca, o de la tráquea, generando insuficiencia respiratoria. Se debe descartar en todos los casos la *pseudo-acalasia* ocasionada por tumores en la unión esófago gástrica, para ello la endoscopia es muy útil y desde luego la toma de biopsias en caso de duda. Entre los recursos actuales disponibles para su tratamiento, se encuentran algunas drogas como los bloqueadores de los canales de calcio, la aplicación de la toxina del botulismo a través de endoscopia, la dilatación neumática y la cardiomiectomía quirúrgica tipo Heller (1877-1964), la que a lo largo de los años ha demostrado su

utilidad, y que actualmente se efectúa con técnica de invasión mínima. Parece ser que el acúmulo de saliva y restos de alimentos, son un factor que podría explicar porque esta patología se considera dentro de los factores predisponentes al cáncer esofágico.

Carlos Chagas (1879-1934) descubrió un *tripanosoma* al que apellidó *cruzi*., en honor a su maestro Oswaldo Cruz (1872-1917). Poco tiempo después describió a la enfermedad que hoy lleva su nombre, al identificar *Tripanosoma cruzi* en la sangre de un paciente. Hoy en día mueren anualmente 50,000 personas por *tripanosomiasis americana* y se ha convertido en una preocupación, en los países industrializados, ya que la migración de portadores, ha hecho que ahora se le encuentre en sitios en donde la enfermedad no es endémica, habiendo ocasionado casos en pacientes que han recibido trasfusiones sanguíneas o trasplante de algún órgano provenientes de donadores portadores de la enfermedad. La manifestación tardía más típica de la enfermedad es la cardiomiopatía, sin embargo entre el 8% y el 10% de los casos, se comprometen los plexos de Meissner y Auerbach y disminuyen las células nucleares motoras dorsales del vago. Precisamente la pérdida de los ganglios, genera tal dilatación del esófago, que éste llega a pesar más de 20 veces de lo normal y a contener en su interior varios litros de líquido, por ello, el calificativo de “*megaesófago*” le describe correctamente. Se manifiesta con disfagia, odinofagia dolor retroesternal y tos, no siendo raros los casos de neumonía por aspiración. Se puede llegar a confundir con acalasia, sin embargo, es excepcional que la enfermedad de Chagas sólo se presente con manifestaciones esofágicas ya que siempre existen lesiones en otros órganos.

Tumores del esófago.

Se clasifican en benignos y malignos.

Los *tumores benignos* pueden depender de la mucosa o de la capa muscular. Los primeros generalmente son masas polipoideas y los segundos crecen por fuera de la mucosa lo que permite su enucleación sin abrirla.

Los *pólipos de mucosa gástrica ectópica* se localizan en el tercio superior. Se considera que son una anomalía del desarrollo que resulta por el reemplazo del epitelio columnar original por epitelio escamoso estratificado. La mayoría de las veces es un hallazgo accidental y se considera que se detecta en entre el 0.1% y el 10% de los procedimientos endoscópicos. Se presentan como un parche de color rojo o asalmonado con bordes regulares; a veces la lesión es ligeramente elevada o forma un pólipo sétil y rara vez una masa polipoide de tal tamaño que ocasiona disfagia. Microscópicamente se identifica epitelio gástrico semejante al encontrado en el fundus o el cardias y son células parietales y principales, además de inflamatorias agudas y crónicas. Si bien es cierto que casi nunca dan síntomas, su capacidad de producir ácido puede ocasionarlos ya que, además de generar ulceración local, llega a producir hemorragia, complicarse con una perforación o a generar una estenosis. Dado que su transformación cancerosa es excepcional no debe considerarse como una alteración premaligna.

Otra lesión rara en el esófago es el *granuloma piógeno*, también conocido como granuloma séptico o botriomicoma. Se trata de un hemangioma capilar lobulado

que también se localiza en la piel y parece preferir a la mucosa de la boca y la encía. En el esófago se manifiestan por disfagia, dolor retroesternal pérdida de peso y hemorragia. No se conoce algún caso de transformación maligna, sin embargo tienden a recurrir después de la extirpación. Histológicamente se caracterizan por la proliferación y arreglo lobular de muchos capilares con un estroma inflamado.

Los *leiomiomas*, histológicamente son idénticos a los de otros sitios e igualmente suelen adquirir gran tamaño, aunque curiosamente, generan pocos síntomas.

Las *neoplasias cancerosas* son tan poco frecuentes que sólo constituyen el 1% de todos los tumores malignos. Desgraciadamente la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas y las manifestaciones clínicas son tan vagas (o tolerables) hasta dos meses antes del diagnóstico, que muy pocos enfermos buscan atención temprana. Habitualmente refieren disfagia progresiva (74%) y/u odinofagia (17%) de varios meses de evolución, con pérdida de peso más o menos rápida antes de la consulta (57%). Muchas veces recurren al médico por incremento de la odinofagia, dolor torácico o de espalda, ronquera síndrome de Horner, adenopatía, tos, o hipo incontrolable (esto último a menudo como urgencia). Un par de datos que se toman poco en cuenta pero que deben preocupar cuando su aparición es relativamente reciente, son la halitosis y los dedos en palillo de tambor. La exploración física, además de la posible pérdida de peso, no da otros datos, pero en caso de encontrarse adenopatía supraclavicular (ganglio de Virchow), hepatomegalia o derrame pleural, habrá que considerar una neoplasia diseminada.

El primer paso hacia el diagnóstico, es efectuar esófago-grama con la técnica del doble contraste (papilla con bario y bario líquido) por medio de la cual se demuestra una zona de estrechez o un defecto de llenado. El siguiente paso es la endoscopia, tomándose biopsias múltiples y raspados de aquellas zonas que se consideren sospechosas. Se insiste en lo múltiple de las muestras tisulares, ya que algunas zonas inquietantes a la vista, sólo son infamatorias al microscopio.

Sin duda, el estándar de oro para efectuar el diagnóstico es la biopsia, pero sus resultados se deben interpretar en el marco de la suficiencia de las muestras. Dado que en muchos casos la neoplasia es más infiltrativa que exofítica y eso puede condicionar errores, a pesar de que las tomas mucosas se obtengan de manera debida. Hay que tomar en cuenta que los AC que se originan del epitelio de Barrett, tienden a ser más planos y con patrón de crecimiento más infiltrante que los carcinoma de células escamosas (CCE).

Una vez que se identifica el tumor y se conoce su histopatología, se debe determinar la extensión de la enfermedad para poder, en base a ello, seleccionar la mejor opción terapéutica. Para hacerlo, se incluye la TAC de tórax y abdomen, particularmente en lesiones del tercio inferior, buscando metástasis abdominales y retroperitoneales. En las del tercio superior, se debe incluir broncoscopia para determinar el posible compromiso traqueal.

El US endoscópico permite predecir el espesor comprometido y el estadio ganglionar además de hacer posible la biopsia guiada con aguja fina, que llega a ser de utilidad hasta en el 90% de los casos, pero sólo en manos muy expertas por lo que su empleo no está muy generalizado.

De existir síntomas y datos bioquímicos que hagan pensar en compromiso del esqueleto, habrá de efectuar gammagrama óseo. Dado que la laparoscopia y toracoscopia son técnicas de invasión mínima, en algunos casos pueden ser de utilidad para identificar algunas metástasis ganglionares pequeñas.

Los *tumores epiteliales malignos* más comunes (95%) son el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma de células escamosas (CCE). Entre los raros no epiteliales se incluyen los sarcomas, linfomas y las metástasis. Existe variación geográfica de distribución de tal manera que el CCE, es más frecuente en todo el mundo, pero el AC predomina en los países occidentales industrializados. Parece ser que la incidencia se ha incrementado en los últimos años, en contraste con la disminución del cáncer gástrico, atribuida a los tratamientos de erradicación de *H. pylori*.

El *carcinoma de células escamosas* tiene una marcada distribución geográfica, siendo mucho más frecuente en China, Irán, Sur América y África del Sur. Es más común en varones aunque existe un incremento en los casos femeninos. Se han considerado como agentes predisponentes edad (60-70 años), alcohol, tabaco, lesiones por radiaciones ionizantes o cáusticos, acalasia, síndrome de Plummer-Vinson, antecedente de cáncer en la cabeza o cuello y desafortunadamente, la pobreza. El único síndrome familiar que predispone al CCE, es la queratodermia palmo-plantar no epidermolítica, que es una alteración genética bastante rara en el cromosoma 17q25. Se caracteriza por hiperqueratosis de las palmas y las plantas, así como engrosamiento de la mucosa gástrica. El 95% de quienes le padecen tendrán CCE a los 70 años de edad.

Como se sabe, la *displasia del epitelio escamoso*, es una lesión precancerosa que contiene anormalidades arquitectónicas y citológicas. A igual que las localizadas en otros sitios con epitelio escamoso, se le clasifica en leve, moderada y grave, pero últimamente ha existido la tendencia a considerar a las dos primeras como *de bajo grado*, y a la grave llamarle de *alto grado*; dentro del espectro de ésta última, se ubica al CCE "*in situ*". A medida que aumenta la displasia, más células reemplazan al epitelio escamoso, sin embargo la lesión está confinada a la membrana basal y no hay compromiso linfático. Si las células neoplásicas invaden la lámina propia, automáticamente se considera como un carcinoma invasor. La OMS ha recomendado que en vez de emplear el término displasia, se recurra al calificativo de "*neoplasia intraepitelial*"

Estas lesiones intraepiteliales, habitualmente son planas, pero pueden presentarse con eritema, nódulos placas y erosiones. Si se aplica yodo, las áreas displásicas se aprecian sin teñir ya que han perdido su glucógeno. Se piensa que estas zonas son precursoras del CCE, encontrándose en el 60% y 90% de las piezas resecaadas por CCE. Frecuentemente es multifocal y lo más probable es que en ese caso esté asociada a carcinomas múltiples. Desgraciadamente aún se sabe poco de su patogénesis, aunque es evidente que existen alteraciones caracterizadas por la desorganización del epitelio, pérdida de la polarización celular, núcleos superpuestos, y falta de maduración de la superficie. A menudo se presenta con brotes de células neoplásicas regulares o irregulares, que se proyectan desde la superficie hacia la lámina propia; en las biopsias se distingue una clara demarcación entre las células normales y las displásicas. Los núcleos están aumentados de

tamaño, son pleomórficos, con hiperchromia, aumento de la proporción núcleo/citoplasma y actividad mitótica aumentada. Cuando está comprometido menos del 50% del espesor del epitelio, se llama displasia de bajo grado, cuando es de más del 50%, incluyendo el compromiso del grosor epitelial total, se le llama carcinoma in situ; en algunas ocasiones ya se extiende hacia las glándulas submucosas y los conductos, sembrando un carcinoma invasor.

Dada su similitud, ciertas lesiones benignas se llegan a confundir con displasia escamosa. Entre ellas, se encuentran los papilomas escamosos, la hiperplasia ppseudoepiteliomatosa, erosiones, úlceras y zonas de esofagitis ocasionada por radio o quimioterapia. Algunas lesiones malignas también se pueden confundir, como es el caso del CCE que se disemina lateralmente y los carcinomas verrugosos.

Los enfermos con displasia moderada deben ser seguidos cuidadosamente y en su caso, manejados con quimio prevención. Aquellos con displasia grave o carcinoma in situ, deberán ser tratados por lo menos con resección mucosa.

En los últimos años, el *adenocarcinoma* se ha vuelto más común que el de células escamosas, sobre todo en ancianos en los países industrializados. Los sujetos con reflujo refractario a tratamiento, tienen ocho veces más riesgo de padecer ADC que la población normal. La obesidad quizá contribuya por el incremento en la presión intraabdominal, y el agravamiento del reflujo que esto ocasiona. La presencia del llamado esófago de Barrett ya mencionada, incrementa el riesgo de transformación maligna anual en aproximadamente el 0.5%. Se ha tratado de asociar aberraciones cromosómicas con este problema, pero hasta el momento no existe un elemento específico que les relacione, aunque existen reportes es el sentido de la posible existencia de un *esófago de Barrett familiar* en el cual hasta el 3-7% de las personas, además de la lesión esofágica, llegan a presentar adenocarcinoma del esófago o de la unión esófago-gástrica.

Este tumor se origina de la mucosa que sufre metaplasia glandular como resultado del reflujo ácido, lo que explica por qué el sitio en donde se localiza es el extremo distal del esófago y de inicio, se asemejan a la acalasia, por lo que se ha acuñado el calificativo de *ppseudo-acalasia* para describir las manifestaciones clínicas que les caracterizan. En estos casos la TAC ayuda al diagnóstico preciso.

Histológicamente, se caracterizan por la presencia de focos de glándulas malignas en la mucosa, con infiltración difusa de la submucosa y extensión hacia la muscular. En algunas áreas, las células tienen muchas mitosis. No es rara su invasión intramural temprana hacia las estructuras circunvecinas.

Entre las *opciones de manejo* del cáncer de esófago, se incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia. Algunas veces se aplican de manera individual y en otras se combinan. Un recurso paliativo que se emplea con cierta frecuencia es la colocación de férulas esofágicas. Los enfermos deben ser manejados por un equipo multidisciplinario. Desgraciadamente en general el pronóstico es malo.

REFERENCIAS

1. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31-1998. An eight-year-old boy with bronchiectasis. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1144-1151.
2. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-1999. A 44-year-old man with tracheal narrowing and respiratory stridor. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1292-1299.
3. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-1999. A 69-year-old man with exposure to talc and a pulmonary mass. *N Engl J Med* 1999; 341(3):182-190.
4. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-2000. A 74-year-old man with unremitting dysphagia. *N Engl J Med* 2000; 343(3):199-205.
5. Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):219-44, viii.
6. Aerni MR, Parambil JG, Allen MS, Utz JP. Nontraumatic disruption of the fibrocartilaginous trachea: causes and clinical outcomes. *Chest* 2006; 130(4):1143-1149.
7. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(2):185-190.
8. Akira M. Imaging of occupational and environmental lung diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29(1):117-31, vi.
9. Akman C, Cetinkaya S, Ulus S, Kaynak K, Oz B. Pedunculated localized fibrous tumor of the pleura presenting as a moving chest mass. *South Med J* 2005; 98(4):486-488.
10. Al-Dajani N, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):523-41, viii.
11. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2):283-287.
12. Allaham AH, Estrera AL, Miller CC, III, Achouh P, Safi HJ. Chylothorax complicating repairs of the descending and thoracoabdominal aorta. *Chest* 2006; 130(4):1138-1142.
13. Almeida FA, Desouza BX, Meyer T, Gregory S, Greenspon L. Intrapulmonary bronchogenic cyst and cerebral gas embolism in an aircraft flight passenger. *Chest* 2006; 130(2):575-577.
14. Almoosa KF, Wardell N, Javaheri S. Elevated glucose in pleural effusion: an early clue to esophageal perforation. *Chest* 2007; 131(5):1567-1569.
15. Anderson SR, Sinacori JT. Plummer-Vinson syndrome heralded by postcricoid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(1):22-24.

16. Anderst JD. Chylothorax and child abuse. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(4):394-396.
17. Andraca R, Edson RS, Kern EB. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(12):1151-1157.
18. Antony VB. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19(2):331-340.
19. Aouad R, Moutran H, Rassi S. Laryngotracheal disruption after blunt neck trauma. *Am J Emerg Med* 2007; 25(9):1084-2.
20. Aquino SL. Imaging of metastatic disease to the thorax. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(3):481-95, vii.
21. Argent AC, Cremin BJ. Computed tomography in agenesis of the lung in infants. *Br J Radiol* 1992; 65(771):221-224.
22. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356(13):1317-1326.
23. Aslam MI, Sutton CD, Hunter DC. Acute airway compression with achalasia. *J Am Coll Surg* 2007; 205(6):813.
24. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 2003; 43(5):444-452.
25. Aubert S, Kerdraon O, Conti M, Buob D, Petit S, Leroy X. Post-traumatic fibro-osseous lesion of the ribs: a relatively under-recognised entity. *J Clin Pathol* 2006; 59(6):635-638.
26. az-Guzman E, Culver DA, Stoller JK. Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature. *Lung* 2005; 183(3):169-175.
27. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352(4):330-332.
28. Balkissoon R. A 26-year-old welder with severe non-reversible obstructive lung disease. *COPD* 2006; 3(1):63-67.
29. Bando K, Turrentine MW, Sun K et al. Anterior pericardial tracheoplasty for congenital tracheal stenosis: intermediate to long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(4):981-989.
30. Bar-Shalom R. Normal and abnormal patterns of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(4):677-vii.
31. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1946-1955.
32. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1383-1393.
33. Basoglu A, Findik S, Celik B, Yildiz L. Pulmonary hyalinizing granuloma mimicking lung carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(4):282-283.
34. Baudouin SV. Exogenous surfactant replacement in ARDS—one day, someday, or never? *N Engl J Med* 2004; 351(9):853-855.
35. Baumann MH. Management of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):369-381.
36. Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *N Engl J Med* 2000; 342(6):406-413.

37. Bekris LM, Viernes HM, Farin FM, Maier LA, Kavanagh TJ, Takaro TK. Chronic beryllium disease and glutathione biosynthesis genes. *J Occup Environ Med* 2006; 48(6):599-606.
38. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):471-98, vi.
39. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):471-98, vi.
40. Berg BW, Saenger JS. Images in clinical medicine. Exogenous lipid pneumonia. *N Engl J Med* 1998; 338(8):512.
41. Berger AP, Hager J. Management of neonates with large abdominal wall defects and undescended testis. *Urology* 2006; 68(1):175-178.
42. Bhat M, Dawson D. Wheezes, blisters, bumps and runs: multisystem manifestations of a Crohn's disease flare-up. *CMAJ* 2007; 177(7):715-718.
43. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5):1054-1059.
44. Blom D. Epiphrenic Diverticulum. *Op Tech Gen Surg* 2006; 8 (3):170-180.
45. Boulware DR, Stauffer WM, Hendel-Paterson BR et al. Maltreatment of Strongyloides infection: case series and worldwide physicians-in-training survey. *Am J Med* 2007; 120(6):545-548.
46. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007; 28(4):685-702, v.
47. Brett-Major DM, Walsh TE. Laboratory diagnosis of tuberculosis in primary care. *Dis Mon* 2006; 52(11-12):450-458.
48. Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):180S-185S.
49. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5):303-312.
50. Bryan CS, Ahuja D. Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy? *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):1213-20, xi.
51. Bufkin WJ. Chest discomfort and abnormal chest radiograph. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14(2):183-184.
52. Burnett MM, Huang MS, Seliem RM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 29-2007. Case 39-2007. A 5-month-old girl with skin lesions. *N Engl J Med* 2007; 357(25):2616-2623.
53. Callahan MV, Hamer DH. On the medical edge: preparation of expatriates, refugee and disaster relief workers, and Peace Corps volunteers. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(1):85-101.
54. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1051-1054.
55. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 2005; 127(3):984-1005.

56. Carlin BW, Harrell JH, Moser KM. The treatment of endobronchial stenosis using balloon catheter dilatation. *Chest* 1988; 93(6):1148-1151.
57. Carver BS, Al-Ahmadie H, Sheinfeld J. Adult and pediatric testicular teratoma. *Urol Clin North Am* 2007; 34(2):245-251.
58. CDC. Chagas. Disease After Organ Transplantation—United States. *Morb Mort Wkly Rep* 2002; 51 (10):210-212.
59. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(9):1668-1673.
60. Chandra D, Manikdiyil BJ, Guy E, Hamill RJ. Latent enigma. *Am J Med* 2006; 119(7):581-583.
61. Chang C, Grush A, McClintock DE, Nahid P, Tang JF. Unusual finding on bronchoscopy: trauma patient identified as a body stuffer. *J Clin Anesth* 2006; 18(8):628-630.
62. Chang CH, Wang HC, Wu MT, Lu JY. Virtual bronchoscopy for diagnosis of recurrent respiratory papillomatosis. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(6):508-511.
63. Chew HC, Low SY, Eng P, Agasthian T, Cheah FK. Cough and persistent wheeze in a patient with long-standing asthma. *Chest* 2007; 132(2):727-731.
64. Chibante AM, Vaz MC, Vargas FS. [IL-6 anti-inflammatory activity in pleural effusion post-coronary artery bypass graft surgery]. *Rev Port Pneumol* 2007; 13(3):319-334.
65. Chiu PP, Kim PC. Prognostic factors in the surgical treatment of congenital tracheal stenosis: a multicenter analysis of the literature. *J Pediatr Surg* 2006; 41(1):221-225.
66. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2006; 26(1):59-77.
67. Clemens S, Leeper KV, Jr. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. *Am J Med* 2007; 120(10 Suppl 2):S2-12.
68. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):963-9ix.
69. Clum SR, Rumbak MJ. Mobilizing the patient in the intensive care unit: the role of early tracheotomy. *Crit Care Clin* 2007; 23(1):71-79.
70. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75(1):56-63.
71. Conti M, Pougéoise M, Wurtz A et al. Management of postintubation tracheobronchial ruptures. *Chest* 2006; 130(2):412-418.
72. Craig PS, McManus DP, Lightowers MW et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(6):385-394.
73. Cullen MR, Balmes JR, Robins JM, Smith GJ. Lipoid pneumonia caused by oil mist exposure from a steel rolling tandem mill. *Am J Ind Med* 1981; 2(1):51-58.
74. Damadoglu E, Salturk C, Takir HB et al. Mediastinal thymolipoma: an analysis of 10 cases. *Respirology* 2007; 12(6):924-927.

75. Daniels JT, Cury JD, Diaz J. An unusual cause of postobstructive pneumonia. *Chest* 2007; 131(3):930-933.
76. Danner CJ. Middle ear atelectasis: what causes it and how is it corrected? *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39(6):1211-1219.
77. Darabi K, bdel-Wahab O, Stowell C, Sepehr A. An 87-year-old woman with respiratory distress and alveolar hemorrhage after transfusion. *Chest* 2006; 130(5):1612-1616.
78. Dexter ME, Cosgrove GP, Douglas IS. Managing a rare condition presenting with intractable hypoxemic respiratory failure. *Chest* 2007; 131(1):320-327.
79. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, Kowalski KE, Mortimer JT. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest* 2005; 127(2):671-678.
80. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(4):423-430.
81. Doerschuk CM. Pulmonary alveolar proteinosis—is host defense awry? *N Engl J Med* 2007; 356(6):547-549.
82. Domini M, Cupaioli M, Rossi F, Fakhro A, Aquino A, Chiesa PL. Bifid sternum: neonatal surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(1):267-269.
83. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330(25):1797-1810.
84. du Bois RM. Evolving concepts in the early and accurate diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med* 2006; 27(1 Suppl 1):S17-Svi.
85. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005; 102(4):838-854.
86. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005; 128(4):2893-2909.
87. Eberlein M, Pearse DB. A 56-year-old man with choking, recurrent pneumonia, and weight loss. *Chest* 2007; 131(4):1248-1251.
88. Engleman P, Liebow AA, Gmelich J, Friedman PJ. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115(6):997-1008.
89. English JC, Leslie KO. Pathology of the pleura. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):157-180.
90. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(23):2241-2252.
91. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(12):1278-1297.
92. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; 132(2):609-616.
93. Euathrongchit J, Thoongsuwan N, Stern EJ. Nonvascular mediastinal trauma. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(2):251-8, viii.
94. Eubank WB. Diagnosis of recurrent and metastatic disease using f-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(4):659-67, vi.

95. Falsey AR. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(3):535-52, vi.
96. Fefferman NR, Pinkney LP. Imaging evaluation of chest wall disorders in children. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(2):355-370.
97. Felix JF, Steegers-Theunissen RP, de Walle HE, de KA, Torfs CP, Tibboel D. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in children of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(1):38-5.
98. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129(6):1653-1672.
99. Fordham LA. Imaging of the esophagus in children. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(2):283-302.
100. Franco A, Mody NS, Meza MP. Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(2):325-353.
101. Franko J, Bell K, Pezzi CM. Intraabdominal pulmonary sequestration. *Curr Surg* 2006; 63(1):35-38.
102. Frazee BW. Update on emerging infections: news from the Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *Ann Emerg Med* 2007; 50(5):612-616.
103. Fridlender ZG, Glazer M, Amir G, Berkman N. Obstructing tracheal pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2005; 128(2):1057-1058.
104. Gaerte SC, Meyer CA, Winer-Muram HT, Tarver RD, Conces DJ, Jr. Fat-containing lesions of the chest. *Radiographics* 2002; 22 Spec No:S61-S78.
105. Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB et al. Uncommon primary tracheal tumors. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1):268-272.
106. Gamal G, Nagashima T, Kawashima O et al. Unique case of pulmonary bronchial gland type tumor with broad spectrum of cell differentiation from the terminal duct-acinar unit to excretory duct. *Pathol Int* 2006; 56(4):217-221.
107. Gannon BR, Dexter DF, Petsikas D, Isotalo PA. Mediastinal thymolipoma: a rare occurrence with striated myoid cells. *Tumori* 2007; 93(2):198-200.
108. Ghanei M, Peyman M, Aslani J, Zamel N. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of severe bronchial dilatation with normal pulmonary function test: a case report. *Respir Med* 2007; 101(8):1836-1839.
109. Gildea TR, Murthy SC, Sahoo D, Mason DP, Mehta AC. Performance of a self-expanding silicone stent in palliation of benign airway conditions. *Chest* 2006; 130(5):1419-1423.
110. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):21-43.
111. Goh BK, Teo MC, Chng SP, Soo KC. Right-sided Bochdalek's hernia in an adult. *Am J Surg* 2007; 194(3):390-391.
112. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339(2):93-104.
113. Gosche JR, Islam S, Boulanger SC. Congenital diaphragmatic hernia: searching for answers. *Am J Surg* 2005; 190(2):324-332.

114. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon* 2007; 53(8):394-416.
115. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006; 33(2):455-502.
116. Grillo HC, Mark EJ, Mathisen DJ, Wain JC. Idiopathic laryngotracheal stenosis and its management. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(1):80-87.
117. Grillo HC, Wright CD. Airway obstruction owing to tracheopathia osteoplastica: treatment by linear tracheoplasty. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5):1676-1681.
118. Grochenig HP, Tilg H, Vogetseder W. Clinical challenges and images in GI. Pill esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131(4):996, 1365.
119. Gross JL, Younes RN, Haddad FJ, Deheinzelin D, Pinto CA, Costa ML. Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors. *Chest* 2005; 127(3):902-908.
120. Grover M, Gupta A, Wagner DP, Orringer MB. Hard to swallow. *Am J Med* 2007; 120(12):1023-1025.
121. Haddad CJ, Sim WK. Empyema necessitatis. *Am Fam Physician* 1989; 40(4):149-152.
122. Hadi U, Rameh C. Giant midesophageal diverticulum presenting as food impaction: case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(2):122-125.
123. Har-Noy O, Meltzer E. Upper-extremity deep-vein thrombosis in an elderly man. *CMAJ* 2007; 176(8):1078-1079.
124. Hedrick HL, Danzer E, Merchant A et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):422-424.
125. Hegab AE, Sakamoto T, Sekizawa K. Mechanism of mucin secretion in diffuse panbronchiolitis. *Chest* 2006; 129(1):212.
126. Heim SW, Maughan KL. Foreign bodies in the ear, nose, and throat. *Am Fam Physician* 2007; 76(8):1185-1189.
127. Hoekstra ER, Fockens P, Scholten P. A 15-year-old boy with an esophageal pyogenic granuloma and subsequent Barrett's esophagus (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 65(7):1086-1088.
128. Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N, De GT, Haesendonck N, Tack J. Duodenogastro-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007; 151(3):307-311.
129. Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de KA, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet* 2007; 80(5):825-845.
130. Hornick JL, Odze RD. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):775-96, v.
131. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med* 2004; 351(8):799-807.
132. Hsu PK, Hsu HS, Li AF et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a large chest wall mass. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(4):1214-1218.

133. Hsu PK, Hsu HS, Lee HC et al. Management of primary chest wall tumors: 14 years' clinical experience. *J Chin Med Assoc* 2006; 69(8):377-382.
134. Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 2004; 25(1):141-153.
135. Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007; 28(3):525-36, v.
136. Im JG, Whang HY, Kim WS, Han MC, Shim YS, Cho SY. Pleuropulmonary paragonimiasis: radiologic findings in 71 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(1):39-43.
137. Inui S, Amagai M, Tsutsui S, Fukuhara-Yoshida S, Itami S, Katayama I. Atypical pemphigus involving the esophagus with IgG antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmoglein 1. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2):354-355.
138. Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med* 2005; 26(3):469-vii.
139. Jantz MA, Antony VB. Pleural fibrosis. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):181-191.
140. Jeon K, Koh WJ, Kim H et al. Clinical features of recently diagnosed pulmonary paragonimiasis in Korea. *Chest* 2005; 128(3):1423-1430.
141. Johnson MM. Catamenial pneumothorax and other thoracic manifestations of endometriosis. *Clin Chest Med* 2004; 25(2):311-319.
142. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(25):1906-1912.
143. Kalambokis G, Economou G, Kamina S, Papachristou DJ, Bai M, Tsianos EV. Multiple brown tumors of the ribs simulating malignancy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(8):738-740.
144. Kaloud H, Smolle-Juettner FM, Prause G, List WF. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree. *Chest* 1997; 112(3):774-778.
145. Karagiannidis C, Velehorschi V, Obertriffter B, Macha HN, Linder A, Freitag L. High-level expression of matrix-associated transforming growth factor-beta1 in benign airway stenosis. *Chest* 2006; 129(5):1298-1304.
146. Kasai T, Kishi K, Kawabata M, Narui K, Momomura S, Yoshimura K. Cardiac metastasis from lung adenocarcinoma causing atrioventricular block and left ventricular outflow tract obstruction. *Chest* 2007; 131(5):1569-1572.
147. Kass SM, Williams PM, Reamy BV. Pleurisy. *Am Fam Physician* 2007; 75(9):1357-1364.
148. Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N et al. Laparoscopic Heller myotomy with Toupet fundoplication for achalasia straightens the esophagus and relieves dysphagia. *Am J Surg* 2006; 192(1):1-8.
149. Katikireddy CK, Krishna G, Berry G, Faul J, Kuschner W. A 24-year-old woman with bilateral pulmonary infiltrates, pericardial effusion, and bilateral pleural effusions. *Chest* 2005; 128(6):4013-4017.
150. Kawamata K, Haraoka H, Hirohata S, Hashimoto T, Jenkins RN, Lipsky PE. Pleurisy in primary Sjogren's syndrome: T cell receptor beta-chain variable

- region gene bias and local autoantibody production in the pleural effusion. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(2):193-196.
151. Kays DW. Congenital diaphragmatic hernia and neonatal lung lesions. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):329-52, ix.
 152. Kazan-Tannus JF LD. Imaging of Fetal Tumors. *Ultrasound Clin* 2007; 2(2):245-263.
 153. Keller RL, Moore P, Teitel D, Hawgood S, McQuitty J, Fineman JR. Abnormal vascular tone in infants and children with lung hypoplasia: Findings from cardiac catheterization and the response to chronic therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(6):589-594.
 154. Keum B, Kim YS, Jeon YT et al. Dysphagia lusoria assessed by 3-dimensional CT. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(2):268-269.
 155. Khan MA, Torres AJ, Printz BF, Prakash A. Usefulness of magnetic resonance angiography for diagnosis of scimitar syndrome in early infancy. *Am J Cardiol* 2005; 96(9):1313-1316.
 156. Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 2007; 131(4):972-976.
 157. Khella SL, Souyah N, Dalmau J. Thymoma, myasthenia gravis, encephalitis, and a novel anticytoplasmic neuronal antibody. *Neurology* 2007; 69(12):1302-1303.
 158. Kimchi ET S-OK. Esophageal Perforation. *Op Tech Gen Surg* 2006; 8(3):156-160.
 159. Kluth D, Fiegel H. The embryology of the foregut. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12(1):3-9.
 160. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002; 347(6):439-442.
 161. Kocijancic I, Vidmar K, Ivanovi-Herceg Z. Chest sonography versus lateral decubitus radiography in the diagnosis of small pleural effusions. *J Clin Ultrasound* 2003; 31(2):69-74.
 162. Koh YY, Jung dE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest* 2007; 131(5):1454-1460.
 163. Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med* 2008; 121(1):3-9.
 164. Kono SA, Nauser TD. Contemporary empyema necessitatis. *Am J Med* 2007; 120(4):303-305.
 165. Korn O, Onate JC, Lopez R. Anatomy of the Boerhaave syndrome. *Surgery* 2007; 141(2):222-228.
 166. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. H pylori infection and reflux oesophagitis. *Gut* 2004; 53(6):912.
 167. Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK. Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15(6):948-952.
 168. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(3):433-455.

169. Kwok Y, DeYoung C, Garofalo M, Dhople A, Regine W. Radiation oncology emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(2):505-522.
170. Lacaze-Masmonteil T. Expanded use of surfactant therapy in newborns. *Clin Perinatol* 2007; 34(1):179-89, ix.
171. Lack EE, Weinstein HJ, Welch KJ. Mediastinal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathological study of 21 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89(6):826-835.
172. Lai P, Nguyen LH, Kim PC, Campisi P. An unusual case of biphasic stridor in an infant: suprasternal bronchogenic cyst. *J Pediatr* 2006; 149(3):424.
173. Lara PN, Jr. Malignant thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(2):127-131.
174. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician* 2006; 73(12):2187-2194.
175. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53(1):16-21.
176. Lee CC, Singer AJ. Respiratory failure due to subglottic stenosis from relapsing polychondritis. *Am J Emerg Med* 2006; 24(6):750-752.
177. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am* 2007; 87(2):379-98, ix.
178. Lee P, Westra S, Baba T, McCauley R. Right pulmonary aplasia, aberrant left pulmonary artery, and bronchopulmonary sequestration with an esophageal bronchus. *Pediatr Radiol* 2006; 36(5):449-452.
179. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 1):513S-519S.
180. Leslie KO. Pulmonary pathology for the clinician. *Clin Chest Med* 2006; 27(1 Suppl 1):S1-10, v.
181. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(4):369-378.
182. Leung AK, Robson WL. Dextrocardia with situs [corrected] solitus. *CMAJ* 2006; 175(3):244.
183. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, Xu GM, Wu RP, Liao Z. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4):485-492.
184. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346(25):1971-1977.
185. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):309-319.
186. Lin HH, Lee SC, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. *Am J Emerg Med* 2007; 25(6):662-665.
187. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 357(21):2143-2152.
188. Longstreth GF, Buehler JC, Hunt GC, Garvie JJ, Anderson DS. Chips and rips: "chew your food well". *Gastrointest Endosc* 2007; 65(3):556.
189. Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006; 7(1):83-91.

190. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol Rev* 1971; 51(2):368-436.
191. Mahesh B, Clelland C, Ratnatunga C. Recurrent localized fibrous tumor of the pleura. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1):342-345.
192. Mair DC, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care Med* 2006; 34(5 Suppl):S137-S143.
193. Makaryus AN, Henry SA, Rutkin B, Boxt L. Thrown a curve. *Am J Med* 2007; 120(5):420-421.
194. Malagon HD, Valdez AM, Moran CA, Suster S. Germ cell tumors with sarcomatous components: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(9):1356-1362.
195. Malek MH, Berger DE, Housh TJ, Marelich WD, Coburn JW, Beck TW. Cardiovascular function following surgical repair of pectus excavatum: a metaanalysis. *Chest* 2006; 130(2):506-516.
196. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357(11):1113-1120.
197. Mamkin I, Sood N, Ramanan SV. Taenia solium neurocysticercosis. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1666-1667.
198. Mandal AK, Thadepalli H, Mandal AK, Chettipalli U. Posttraumatic empyema thoracis: a 24-year experience at a major trauma center. *J Trauma* 1997; 43(5):764-771.
199. Mardi K, Sharma J. Calcifying fibrous pseudotumor of the soft palate—a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49(3):394-395.
200. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344(9):665-671.
201. Markel H. The stethoscope and the art of listening. *N Engl J Med* 2006; 354(6):551-553.
202. Martin MJ, Salim A. Vena cava filters in surgery and trauma. *Surg Clin North Am* 2007; 87(5):1229-1xii.
203. Martinu T, Howell DN, Davis RD, Steele MP, Palmer SM. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *Chest* 2006; 129(4):1016-1023.
204. Marx SJ, Simonds WF. Editorial: Imaging to detect early endocrine cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2861-2863.
205. Massey BT. Esophageal motor and sensory disorders: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):553-75, viii.
206. Mata JM, Caceres J. The dysmorphic lung: imaging findings. *Eur Radiol* 1996; 6(4):403-414.
207. Mathur SK, Busse WW. Asthma: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2006; 90(1):39-60.
208. Matsushita M, Okazaki K. Serologic test for the diagnosis of subclinical gastric anisakiasis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(7):931.
209. Matsushita T, Seah PW, Gani J. Giant morgagni hernia causing cardiac tamponade. *Heart Lung Circ* 2007; 16(5):392-393.

210. Maybauer MO, Maybauer DM, Fraser JF et al. Recombinant human activated protein C improves pulmonary function in ovine acute lung injury resulting from smoke inhalation and sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2432-2438.
211. Mayo F, Baier H. Cysticercotic cyst involving the pleura. An unusual case of an abnormal chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1979; 139(1):115-116.
212. mbrad-Chalela E, Thomas GI, Johansen KH. Recurrent neurogenic thoracic outlet syndrome. *Am J Surg* 2004; 187(4):505-510.
213. McGuigan RM, Azarow KS. Congenital chest wall defects. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):353-70, ix.
214. Merli GJ. Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2006; 22(1):75-ix.
215. Miller L, Vegesna A, Kalra A et al. New observations on the gastroesophageal antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):601-17, ix.
216. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* 2004; 8(4):295-308.
217. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006; 34(5 Suppl):S114-S117.
218. Morales JM, Patel SG, Duff JA, Villareal RL, Simpson JW. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1):111-114.
219. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(3):395-407.
220. Mori T, Nomori H, Ikeda K et al. Microscopic-sized "microthymoma" in patients with myasthenia gravis. *Chest* 2007; 131(3):847-849.
221. Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):289-296.
222. Mulshine JL. New developments in lung cancer screening. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3198-3202.
223. Na KJ, Song SY, Kim JH, Kim YC. Subpleural pulmonary hyalinizing granuloma presenting as a solitary pulmonary nodule. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):777-779.
224. Naik-Mathuria B, Olutoye OO. Foregut abnormalities. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):261-84, viii.
225. ndrade-Alegre R, Gonzalez W. Catamenial pneumothorax. *J Am Coll Surg* 2007; 205(5):724.
226. Newberry AM, Williams DN, Stauffer WM, Boulware DR, Hendel-Paterson BR, Walker PF. Strongyloides hyperinfection presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. *Chest* 2005; 128(5):3681-3684.
227. Newman-Heiman N, Kleiner O, Finaly R, Mordechai J, Cohen Z. [Minimally invasive surgery approach for diaphragmatic morgagni hernia in children]. *Harefuah* 2007; 146(4):260-1, 319.
228. Niederman MS, Brito V. Pneumonia in the older patient. *Clin Chest Med* 2007; 28(4):751-71, vi.

229. Nilubol N, Beyer T, Prinz RA, Solorzano CC. Mediastinal hyperfunctioning parathyroids: incidence, evolving treatment, and outcome. *Am J Surg* 2007; 194(1):53-56.
230. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:36.
231. Nuchtern JG, Harberg FJ. Congenital lung cysts. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3(4):233-243.
232. Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(3):529-549.
233. O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *Am Fam Physician* 2007; 75(5):683-688.
234. Olson AL, Cosgrove GP, Brown KK, Schwarz MI. A 63-year-old man with a persistent pulmonary infiltrate and pleural effusion. *Chest* 2006; 130(6):1929-1934.
235. Ozturk G, Aydinli B, Yildirgan MI et al. Posttraumatic free intraperitoneal rupture of liver cystic echinococcosis: a case series and review of literature. *Am J Surg* 2007; 194(3):313-316.
236. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(3):585-623.
237. Papisir SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjogren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(4):459-471.
238. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2325-2336.
239. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* 2007; 132(1):50-57.
240. Parameswaran GI, Murphy TF. Infections in chronic lung diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(3):673-95, viii.
241. Park MH, Kim YW, Yoon HI et al. Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):526-529.
242. Paterson A. Imaging evaluation of congenital lung abnormalities in infants and children. *Radiol Clin North Am* 2005; 43(2):303-323.
243. Pawel BR, Crombleholme TM. Mesenchymal hamartoma of the chest wall. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(4):398-400.
244. Pham TN, Gibran NS. Thermal and electrical injuries. *Surg Clin North Am* 2007; 87(1):185-viii.
245. Pham TT, Harrell JH, Harrell JH, Herndier B, Yi ES. Endotracheal castlemans disease: A case report. *Chest* 2007; 131(2):590-592.
246. Pierre EJ, McNeer RR, Shamir MY. Early management of the traumatized airway. *Anesthesiol Clin* 2007; 25(1):1-11, vii.
247. Pilavaki M, Fotiadou A, Palladas P, Papaemanouil S, Kostopoulos G. Primary pleural hemangiopericytoma-like tumor: an unusual localized fibrous tumor of the pleura (2007: 4b). *Eur Radiol* 2007; 17(7):1908-1910.
248. Pilszczek FH, George L. Unilateral paralysis of the diaphragm during pregnancy: case report and literature review. *Heart Lung* 2005; 34(4):282-287.

249. Pittman JA, Dirnhuber M. Glycinothorax: a new complication of transurethral surgery. *Anaesthesia* 2000; 55(2):155-157.
250. Polston DW. Cervical radiculopathy. *Neurol Clin* 2007; 25(2):373-385.
251. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4):755-75, vi.
252. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006; 73(7):1211-1220.
253. Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 130(2):597-604.
254. Prakash GC, Clouse RE. Esophageal strictures and rings: do we practice what we preach? *Gastrointest Endosc* 2007; 66(4):676-678.
255. Prakash UB. Uncommon causes of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):206S-219S.
256. Priola SM, Priola AM, Cardinale L, Perotto F, Fava C. The anterior mediastinum: anatomy and imaging procedures. *Radiol Med* 2006; 111(3):295-311.
257. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *Chest* 2006; 129(5):1282-1287.
258. Puma F, Carloni A, Casucci G, Puligheddu C, Urbani M, Porcaro G. Successful endoscopic Nd-YAG laser treatment of endobronchial endometriosis. *Chest* 2003; 124(3):1168-1170.
259. Putnam PE. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18(1):11-23.
260. Putukian M. Pneumothorax and pneumomediastinum. *Clin Sports Med* 2004; 23(3):443-54, x.
261. Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):69-83.
262. Radhakrishna SM, Nagler J. Images in emergency medicine. Foreign body aspiration. *Ann Emerg Med* 2007; 49(6):822, 829.
263. Raghuraman G, Rajan S, Marzouk JK, Mullhi D, Smith FG. Is tracheal stenosis caused by percutaneous tracheostomy different from that by surgical tracheostomy? *Chest* 2005; 127(3):879-885.
264. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. The approach to the patient with a parapneumonic effusion. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):253-266.
265. Rajablou M, Ganz RA, Batts KP. Candida infection presenting as multiple ulcerated masses. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1):164-166.
266. Rana SS, Panda N, Sinha SK, Nada R, Nagi B, Bhasin DK. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus manifesting as a polypoidal mass causing dysphagia. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1):185-187.
267. Rank MA, Volcheck GW. A 38-year-old woman with dyspnea and wheezing following exercise despite asthma therapy. *Chest* 2007; 132(1):351-353.
268. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):577-5ix.

269. Riley DJ. Risk of surgical lung biopsy in idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 127(5):1485-1486.
270. Rios A, Torres J, Roca MJ, Galindo PJ, Alonso JL, Parrilla P. [Primary thymic lymphomas]. *Rev Clin Esp* 2006; 206(7):326-331.
271. Riquet M. [Lung cancer and lymph drainage]. *Cancer Radiother* 2007; 11(1-2):4-10.
272. Roberts PP. Parasitic infections of the pleural space. *Semin Respir Infect* 1988; 3(4):362-382.
273. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1591-1603.
274. Robinson TE. Imaging of the chest in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):405-421.
275. Rocca R, Fracchia M, Daperno M et al. Treatment of tracheoesophageal fistula in a child by using an endoscopic suturing device. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(6):932-935.
276. Rochford M, Kiernan TJ. Images in emergency medicine. Boerhaave's syndrome (spontaneous esophageal rupture). *Ann Emerg Med* 2007; 49(6):746, 777.
277. Rodriguez-Navarro AJ, Saenz R, Navarrete C. Esophageal stenosis in epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(5):1067.
278. Rosenow EC, III, Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med* 1984; 144(4):763-770.
279. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3):218-224.
280. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Galvin JR. Fibrosing mediastinitis. *Radiographics* 2001; 21(3):737-757.
281. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1992-2001.
282. Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1685-1693.
283. Rubenfire M, Bayram M, Hector-Word Z. Pulmonary hypertension in the critical care setting: classification, pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin* 2007; 23(4):801-vii.
284. Rubin RH, King ME, Mark EJ. Case record of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 7-2003. A 43-year-old man with fever, rapid loss of vision in the left eye, and cardiac findings. *N Engl J Med* 2003; 348(9):834-843.
285. Ruperez LM, Bonet SB, Martinez Org, Guerrero MC. [Tracheal agenesis associated with laryngeal malformations as an unusual cause of airway failure]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(3):236-239.
286. Russo R, Chiumello D, Cassani G, Maiocchi G, Gattinoni L. Case of exogenous lipoid pneumonia: steroid therapy and lung lavage with an emulsifier. *Anesthesiology* 2006; 104(1):197-198.
287. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000; 342(12):868-874.

288. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):285-308.
289. Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(2):459-476.
290. SanchezLermen RdeL, DESJFC. Upper gastrointestinal symptoms and esophageal motility disorders in indeterminate Chagas' disease patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40 (2):197-203.
291. Sandu K, Monnier P. Congenital tracheal anomalies. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(1):193-217, viii.
292. Sarkar S, Amelung PJ. Evaluation of the dyspneic patient in the office. *Prim Care* 2006; 33(3):643-657.
293. Sato H, Silveira L, Fingerlin T et al. TNF polymorphism and bronchoalveolar lavage cell TNF-alpha levels in chronic beryllium disease and beryllium sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3):687-696.
294. Saugier B, Emonot A, Berard P, Faguer P, Galy P. [Pleuresies in chronic pancreatitis and in pancreatic pseudocysts. A study apropos of 20 cases]. *Poumon Coeur* 1976; 32(5):233-240.
295. Scheel CM, Khan A, Hancock K et al. Serodiagnosis of neurocysticercosis using synthetic 8-kD proteins: comparison of assay formats. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(4):771-776.
296. Schluger NW. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections in older adults. *Clin Chest Med* 2007; 28(4):773-81, vi.
297. Schmulowitz N, Tobias J, Singh P. Hyperplastic polyp arising from heterotopic gastric epithelium in the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(6):1221-1222.
298. Schnader J. Top ten list in pulmonary vascular disease. *Chest* 2005; 127(2):652-654.
299. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):78S-93S.
300. Sedarat A, Sterling MJ, Fuhrman MA, Lewis WM, Saric M. Achalasia as a cause of congestive heart failure. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6):1026-1028.
301. Seijo LM, Sterman DH. Interventional pulmonology. *N Engl J Med* 2001; 344(10):740-749.
302. Sen S, Discigil B, Boga M, Ozkisacik E, Inci I. Thoracic outlet syndrome with right subclavian artery dilatation in a child—transaxillary resection of the pediatric cervical rib. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(5):339-341.
303. Senior K. Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9):572.
304. Shah S, Sharieff GQ. Pediatric respiratory infections. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(4):961-79, vi.
305. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebiasis. *Clin Chest Med* 2002; 23(2):479-492.
306. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(7):415-430.

307. Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(3):333-355.
308. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):290S-305S.
309. Shende MR, Waxman J, Luketich JD. Predictive ability of preoperative indices for esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 2007; 17(3):337-3vi.
310. Sheppard CA, Logdberg LE, Zimring JC, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(1):163-176.
311. Shi W, Bellusci S, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest* 2007; 132(2):651-656.
312. Shimizu M, Ban S, Odze RD. Squamous dysplasia and other precursor lesions related to esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):797-7vi.
313. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J et al. Histologic results of EMR for esophageal lesions diagnosed as high-grade intraepithelial squamous neoplasia by endoscopic biopsy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1):16-21.
314. Shiomi M, Kamisako T, Yutani I, Yoshimoto R, Kudo M, Fujii R. Anisakis in a biopsy specimen from the edge of a gastric ulcer: report of a case. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5):854-856.
315. Shipp MA, Aquino SL, Harris NL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 12-2005. A 30-year-old woman with a mediastinal mass. *N Engl J Med* 2005; 352(16):1697-1704.
316. Shitrit D, Valdislav P, Grubstein A, Bendayan D, Cohen M, Kramer MR. Accuracy of virtual bronchoscopy for grading tracheobronchial stenosis: correlation with pulmonary function test and fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2005; 128(5):3545-3550.
317. Shrivastava R, Venkatesh S, Pavlovich BB, Bharadwaj J, Vaz A. Immunological analysis of pleural fluid in post-cardiac injury syndrome. *Postgrad Med J* 2002; 78(920):362-363.
318. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4):645-652.
319. Silvester W, Goldsmith D, Uchino S et al. Percutaneous versus surgical tracheostomy: A randomized controlled study with long-term follow-up. *Crit Care Med* 2006; 34(8):2145-2152.
320. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345(3):189-200.
321. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146(4):469-473.
322. Sokol J, Shimizu N, Bohn D, Doherty D, Ryan G, Hornberger LK. Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2):470-477.

323. Somaschini M, Nogee LM, Sassi I et al. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J Pediatr* 2007; 150(6):649-53, 653.
324. Sood MR, Rudolph CD. Gastrointestinal motility disorders in adolescent patients: transitioning to adult care. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):749-63, xi.
325. Sousa B, Araujo A, Amaro T, Azevedo I, Soares M, Sousa O. Malignant thymomas—the experience of the Portuguese Oncological Institute, Porto, and literature review. *Rev Port Pneumol* 2007; 13(4):553-585.
326. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4):379-392.
327. Stanton ML, Henneberger PK, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR. Sensitization and chronic beryllium disease among workers in copper-beryllium distribution centers. *J Occup Environ Med* 2006; 48(2):204-211.
328. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005; 242(4):566-573.
329. Stelzer P, Gay WA, Jr. Tumors of the chest wall. *Surg Clin North Am* 1980; 60(4):779-791.
330. Stroud MH, Okhuysen-Cawley R, Jaquiss R, Berlinski A, Fiser RT. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in severe necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(3):282-287.
331. Stuhmann S, Sachweh J, Bindl L, Vazquez-Jimenez J, Hermanns-Sachweh B, Seghaye MC. Congenital cystic adenomatoid malformation type 0—a rare cause of neonatal death. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(6):580-581.
332. Sueblinvong V, Suratt BT, Weiss DJ. Novel therapies for the treatment of cystic fibrosis: new developments in gene and stem cell therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):361-379.
333. Suh GY, Kang EH, Chung MP et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129(3):753-761.
334. Suratt BT, Parsons PE. Mechanisms of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006; 27(4):579-589.
335. Systrom DM, Wittram C. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2005. A 67-year-old man with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1238-1246.
336. Szaloki T, Toth V, Czako L. Unusual esophageal manifestations of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1):121.
337. Szwast A, Rychik J. Current concepts in fetal cardiovascular disease. *Clin Perinatol* 2005; 32(4):857-75, viii.
338. Tajika M, Nakamura T, Kawai H et al. Short-term development of esophageal pyogenic granuloma observed on endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(2):269-270.
339. Tami TA. Granulomatous diseases and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(6):1267-78, x.

340. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *Cardiol Clin* 2004; 22(3):353-65, v.
341. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003; 21(2):361-373.
342. Taylor RW, O'Brien J, Trotter SJ et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34(9):2302-2308.
343. Teague SD CD. Diagnosis of Lung Cancer: Perspective of a Pulmonary Radiologist. *PET Clin* 2006; 1 (4):289-300.
344. Thornburg A, Abonour R, Smith P, Knox K, Twigg HL, III. Hypersensitivity pneumonitis-like syndrome associated with the use of lenalidomide. *Chest* 2007; 131(5):1572-1574.
345. Tilles SA. Differential diagnosis of adult asthma. *Med Clin North Am* 2006; 90(1):61-76.
346. Tilles SA. Differential diagnosis of adult asthma. *Med Clin North Am* 2006; 90(1):61-76.
347. Tran H, McRae S, Ginsberg J. Anticoagulant treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Geriatr Med* 2006; 22(1):113-34, ix.
348. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006; 129(2):362-368.
349. Tsai WK, Chen W, Lee JC et al. Pigtail catheters vs large-bore chest tubes for management of secondary spontaneous pneumothoraces in adults. *Am J Emerg Med* 2006; 24(7):795-800.
350. Tsai YS, Lee CW. Intra-abdominal hemorrhage due to vigorous vomiting masked by the coexistence of Mallory-Weiss syndrome. *Am J Emerg Med* 2006; 24(5):629-630.
351. Tseng R, Stewart I, Van HA. Lego asthma. *N Engl J Med* 1996; 334(6):406-407.
352. Tsukioka T, Inoue K, Iwata T, Mizuguchi S, Morita R, Suehiro S. Thymolipoma associated with myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(1):26-28.
353. Tulic MK, Hamid Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27(1):41-52, vi.
354. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332(19):1280-1284.
355. Vahid B, Huda N, Esmaili A. An unusual case of dysphagia and chest pain in a non-HIV patient: esophageal tuberculosis. *Am J Med* 2007; 120(4):e1-e2.
356. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 130(1):227-237.
357. Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis—new insights. *N Engl J Med* 2007; 356(13):1370-1372.
358. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(6):1082-1090.

359. Vieira J, Rego A, Oliveira A et al. Bronchopulmonary sequestration—a 12-year experience. *Rev Port Pneumol* 2006; 12(5):489-501.
360. Vincent JL, Zambon M. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management. *Clin Chest Med* 2006; 27(4):725-731.
361. Vodicka J, Spidlen V. [Spontaneous pneumothorax]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(8):611-615.
362. Wadhera A, Maverakis E, Mitsiades N, Lara PN, Fung MA, Lynch PJ. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a graft-versus-host-like disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(4):683-689.
363. Waite S, Jeudy J, White CS. Acute lung infections in normal and immunocompromised hosts. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(2):295-315, ix.
364. Wang LF, Chu H, Chen YM, Perng RP. Adenocarcinoma of the lung presenting as a mycetoma with an air crescent sign. *Chest* 2007; 131(4):1239-1242.
365. Warden CR. Respiratory agents: irritant gases, riot control agents, incapacitants, and caustics. *Crit Care Clin* 2005; 21(4):719-37, vi.
366. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1334-1349.
367. Webb BD, Walsh GL, Roberts DB, Sturgis EM. Primary tracheal malignant neoplasms: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *J Am Coll Surg* 2006; 202(2):237-246.
368. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(3):477-492.
369. Weerkamp F, de Haas EF, Naber BA et al. Age-related changes in the cellular composition of the thymus in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4):834-840.
370. Weir E. Chagas disease: hidden affliction and visible neglect. *CMAJ* 2006; 174(8):1096.
371. Weller MH. Bilateral eventration of the diaphragm. *West J Med* 1976; 124(5):415-419.
372. Wenstrom KD. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1887-1888.
373. West SD, Lee YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med* 2006; 27(2):335-354.
374. Whitsett JA. The relationship of agenesis of the lung to emphysema and cor pulmonale. *J Pediatr* 2005; 146 (3):387.
375. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 2002; 347(26):2141-2148.
376. Wilbourn AJ. Thoracic outlet syndromes. *Neurol Clin* 1999; 17(3):477-97, vi.
377. Wilbourn AJ. Plexopathies. *Neurol Clin* 2007; 25(1):139-171.
378. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1862-1869.
379. Wilson RL, Lettieri CJ, Fitzpatrick TM, Shorr AF. Intralobular bronchopulmonary sequestrations associated with bronchogenic cysts. *Respir Med* 2005; 99(4):508-510.

380. Winters WD, Effmann EL. Congenital masses of the lung: prenatal and postnatal imaging evaluation. *J Thorac Imaging* 2001; 16(4):196-206.
381. Wong JS, Ng CS, Yim AP. Hemoptysis with multiple tracheal nodules. *Chest* 2005; 128(5):3671-3673.
382. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121(3):877-905.
383. Yamine JN, Yatim A, Barbari A. Radionuclide imaging in thoracic splenosis and a review of the literature. *Clin Nucl Med* 2003; 28(2):121-123.
384. Yang CK, Shih JC, Hsu WM et al. Isolated right diaphragmatic eventration mimicking congenital heart disease in utero. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):872-875.
385. Yopp AC, Abrol S, Cunningham JN, Jr., Lazzaro RS. Dysphagia lusoria and aberrant right subclavian artery. *J Am Coll Surg* 2006; 202(1):198.
386. Yousem SA, Hochholzer L. Pulmonary hyalinizing granuloma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87(1):1-6.
387. Zaas D, Brock M, Yang S, Sylvester JT. An uncommon mimic of an acute asthma exacerbation. *Chest* 2002; 121(5):1707-1709.
388. Zeitels SM, Healy GB. Laryngology and phonosurgery. *N Engl J Med* 2003; 349(9):882-892.

CAPÍTULO 16

EL ABDOMEN (1)

“En teoría no hay diferencia entre la teoría y la práctica. En la práctica sí la hay”.
Berra Y. (1925-)

La cavidad abdominal es mucho más extensa de lo que su pared parece indicar, ya que gran parte de ella está cubierta por las costillas y como consecuencia de la elevación de las cúpulas diafragmáticas y los movimientos respiratorios cambia continuamente su tamaño, lo que de manera inversa le sucede a la torácica. En la inspiración, el tórax aumenta su volumen y al abatirse los diafragmas, la cavidad abdominal disminuye, durante la espiración, sucede lo contrario. Para reafirmar lo dicho, baste únicamente con recordar “nada más”, que el hígado, el bazo y gran parte del estómago están cubiertos por las costillas así como los polos superiores de los riñones y lógicamente las cápsulas suprarrenales. Eso explica porque, una herida penetrante entre el quinto y el octavo espacio intercostal a la altura de la línea medio axilar derecha, puede lesionar a la pleura, el pulmón, al hemidiafragma derecho, al peritoneo y a la glándula hepática. De hecho, al efectuar una biopsia percutánea del hígado, se le debe solicitar al paciente, una inspiración amplia, seguida de una espiración forzada, efectuado la toma en ese preciso momento. De lo descrito, se desprende que existe una *zona de empalme* entre el tórax y el abdomen, la que se puede ubicar entre una línea hipotética que por arriba pase sobre los dos pezones y por abajo coincida con el plano pilórico. En ésta zona, están en peligro no sólo los hemidiafragmas sino todas las estructuras que ahí se asientan. Existe cierta tendencia a recomendar que algunas heridas penetrantes, se manejen conservadoramente, pero de pasar desapercibida por ejemplo, una hernia trasdiafragmática de estómago, la intervención se va a efectuar de urgencia extrema, cuando éste ya necrosado se manifieste con un cuadro catastrófico. Se recomienda, estudiar todas las heridas de ésta zona por medio de US y en su caso TAC helicoidal, ya que entre ambas se tiene mucha sensibilidad (95%); en el 5% restante, la laparoscopia puede ser muy útil.

En el extremo inferior, mucho del contenido abdominal, se proyecta hacia abajo y atrás dentro del hueco pélvico, quedando por delante de los glúteos, de tal forma que una herida penetrante de la nalga, fácilmente puede comprometer a estructuras pélvicas como el recto, el útero o la vejiga, o a las que les da cabida temporalmente,

sobre todo en la bipedestación como lo es algo del intestino delgado y el colon sigmoides.

El abdomen, a diferencia del tórax, si tiene un *techo* que le limita por arriba, formado por el diafragma y un *piso* por debajo, que impide que las vísceras se “salgan” por efecto de la gravedad durante la bipedestación, piso al que también se denomina diafragma pélvico. El complemento posterior es la columna vertebral, la pelvis y mayoritariamente los músculos para vertebrales.

Esta cavidad, a diferencia de la torácica, tiene una presión positiva, que en individuos sanos se ubica en <5 a 7 mmHg, con un límite normal máximo que no exceda los 12 mm Hg de manera continua, sin embargo en ciertas maniobras como levantar algunos objetos, toser o brincar, suele llegar transitoriamente, hasta los 252 mmHg. Se ha descrito un modelo matemático que calcula que la fuerza de la pared abdominal es de 16 N/cm (un Newton es 0.10197 kg), por lo que al llegar a los 253 mmHg de presión intraabdominal, la fuerza parietal es de 27 N/cm.

Por razones prácticas y siendo el peritoneo quien así lo determina, en éste capítulo se hablará, además de la pared del abdomen, de la cavidad peritoneal; el capítulo 18, se dedica exclusivamente al retroperitoneo, sin embargo debe quedar claro que aunque separados por una barrera serosa, su relación anatómica es íntima.

Pared abdominal y cavidad peritoneal.

Principios embriológicos y anatómicos.

La *pared abdominal*, morfológicamente es idéntica a la del tórax, con la única diferencia que no tiene costillas en la porción anterolateral, las que con su presencia fragmentan la capa muscular media del tórax. Se origina a partir de los pliegues embrionarios craneales, caudales y laterales. Sin embargo, al crecer más lento que los intestinos, obliga a que éstos, temporalmente, se proyecten fuera del abdomen.

Los músculos que le conforman se derivan de la *epímera* (Gr. *meros* = parte) y de la *hipómera*, ambas provenientes de las somitas. De la primera se derivan los músculos *longitudinales erectores* paravertebrales y de la segunda unos músculos planos, conocidos por la dirección de sus fibras, como oblicuo externo, oblicuo interno, transverso, y el complemento a ambos lados de la línea media por unos músculos *longitudinales flexores* del abdomen, llamados rectos anteriores. En la zona inferior o lumbar, se forman los músculos sacro-pélvicos y el componente muscular del ya mencionado diafragma pélvico.

La formación de la pared abdominal es un proceso asombroso. La confluencia de los brotes musculares hacia la entrada del cordón umbilical, da origen al *ombligo primitivo* alrededor de la quinta semana de gestación, que es un orificio oval en donde se da la *unión ectodermo-amniótica*. A través de él entra a la cavidad abdominal primitiva, el precursor del cordón umbilical que contiene a la alantoides con las dos arterias umbilicales y una vena, así como el conducto vitelino con sus vasos. Para la décima semana se encuentran además de los vasos umbilicales y la propia alantoides, el intestino anterior en desarrollo. Después del nacimiento, el ombligo se va transformando en una cicatriz consolidada, desde luego sin asas intestinales y

las estructuras que en su momento eran huecas y vitales, se transforman en cordones impermeables, a excepción de la alantoides *distal* que forma parte del vértice de la vejiga urinaria. Todas estas cuerdas, se “irradian” desde la cicatriz, ocasionando pliegues peritoneales. Hacia arriba en el borde libre del ligamento falciforme, se desplaza la vena umbilical obliterada, a manera del denominado ligamento redondo, que va hacia la fisura longitudinal del hígado. Directamente hacia abajo, en dirección al vértice vesical, corre la alantoides como un cordón fibroso y hacia abajo y afuera, se desplazan para unirse con las arterias ilíacas internas, las dos arterias umbilicales (hipogástricas), también obliteradas. Los linfáticos umbilicales, drenan hacia la axila y las ingles. Lógicamente, si por alguna razón persiste el uraco permeable, habrá una fistula urinaria, de hacerlo el conducto vitelino-intestinal, existirá una fistula fecal. Ambas son raras y se discuten más adelante.

Al igual que el tórax, en la pared abdominal anterolateral, el *plano neurovascular* se encuentra por debajo de la capa intermedia y por fuera de la capa profunda (oblicuo menor y transversal).

El *plano transpilórico*, es una división arbitraria que se ubica en el punto medio entre el apéndice xifoideo y la cicatriz umbilical. Corta el reborde del tórax óseo a la altura de la punta del noveno cartílago costal, que está al justo lado del recto anterior del abdomen (línea semilunar).

De lado derecho, por debajo de este punto, se encuentra el fondo de la vesícula biliar, de lado izquierdo está el cuerpo gástrico. Por detrás pasa, a través del borde inferior de la primera vértebra lumbar, justo en el cono medular, sitio en donde termina la médula espinal. El hecho de que se llame transpilórico, no quiere decir que necesariamente se encuentre el píloro ahí, ya que éste es movable. De pie se desplaza hasta por enfrente de la cabeza del páncreas, de tal manera que en esa localización, el plano pasa a través de la cabeza, el cuello y el cuerpo de la glándula, justo por encima de la inserción del mesocolon transversal, por lo que el hígado, el bazo y el fondo gástrico, están en el compartimiento supracólico, y en el infracólico, el intestino delgado y el colon. La arteria mesentérica superior se desprende de la aorta a éste nivel, y por igual, la arteria esplénica corre transversalmente, a lo largo del cuerpo pancreático, hacia el bazo. Los hilos renales están a la misma altura, el derecho un poco más abajo y el izquierdo un poco más arriba.

El tubo digestivo, y los tres órganos principales que del se derivan, hígado, bazo y páncreas, se desarrollan cubiertos por mesenterios fetales que por la fusión de las hojas peritoneales adyacentes, alteran su disposición dentro del abdomen. El hígado y el bazo, están recubiertos por él, pero a diferencia de ellos, el páncreas se coloca en el retroperitoneo. El tubo digestivo mismo, **no está** recubierto de manera uniforme. Algunas partes literalmente, se encuentran flotando y son libres para columpiarse dentro de la cavidad, ya que tienen repliegues peritoneales largos conocidos como *mesenterios* (Gr. *mesos* = medio + *enteron* = intestino medio). Otros segmentos están “pegados” contra la pared abdominal posterior. El estómago está fijo por sus dos extremos, pero el resto se desplaza libremente sobre sus mesenterios, en contraste, el duodeno se encuentra fijo, pero a partir del ligamento de Treitz (1819-1872), el intestino delgado pivota sobre su mesenterio hasta pocos centímetros de la válvula íleo-cecal. Las porciones ascendentes y descendentes del

colon están fijadas a la pared posterior, pero el colon transversal intermedio entre ambas es tan móvil, que en bipedestación suele caer hasta la pelvis. El sigmoides tiene un mesenterio que le permite desplazarse, pero el recto está fijo hacia atrás.

Las suprarrenales, los riñones y los uréteres están totalmente por detrás de la serosa y por ende no tienen recubrimiento peritoneal, lo mismo sucede con la aorta y la vena cava inferior, pero los vasos que irrigan a los intestinos transitan entre las hojas mesentéricas.

De hecho, es bastante simple la manera como el mesenterio y el intestino se ubican en el embrión. Lo que lo hace aparentemente complicado en el adulto, es el apotonamiento y la fusión entre, sí de algunas superficies peritoneales adyacentes.

En la sexta semana del desarrollo embrionario, el intestino primitivo, es una formación tubular que pasa hacia su parte distal, sostenido en su totalidad por un mesenterio dorsal, adosado en la línea media a la aorta, de la cual se desprenden tres arterias, que se dirigen ventralmente para irrigar al intestino. La más cefálica, cruza hacia el *meso gástrico* dorsal para profundizar a la porción intraabdominal del intestino anterior, la siguiente pasa por el *mesenterio dorsal* para irrigar al intestino medio, y la más caudal, atraviesa por el *meso colon* dorsal para hacer lo propio con el intestino posterior. En el mismo orden, las arterias se denominan *tronco celiaco*, *mesentérica superior* y *mesentérica inferior* respectivamente y serán en el adulto, el aporte sanguíneo de las estructuras derivadas de cada una de ellas. El intestino anterior, además posee un mesogastrio ventral, adherido a la línea media anterior del abdomen, que se extiende hasta el ombligo, en cuyo borde libre acarrea a la vena umbilical izquierda.

Dado que el hígado, el bazo y el páncreas se derivan del intestino anterior, por definición **deben** estar irrigadas por el tronco celiaco.

El *hígado* se forma a partir de una yema del intestino anterior, que aparece justo a la altura de su unión con el intestino medio. Ésta estructura crece para adelante hacia el mesogastrio ventral, en donde se bifurca y empiezan a proliferar células de los fondos de saco de ambas divisiones, para dar origen los dos lóbulos hepáticos, lo que explica por que quedan inmersos entre las dos capas de ese mesenterio. Éste divertículo hepático, aparece alrededor de la cuarta semana de gestación, originándose los *hepatoblastos* de las células endodérmicas y forman, además de las cuerdas que terminan diferenciándose en hepatocitos, un manto de progenitores ductales, denominada "**placa ductal**", que inicialmente tiene dos capas, pero que se ahueca para originar una complejísima red de conductos biliares. Alrededor de décima semana del desarrollo, se condensan y forman una manga alrededor de los trayectos portales. A medida que progresa la gestación, estas placas se remodelan con *apoptosis*, por medio de una proliferación epitelial muy bien coordinada por el mesénquima local. Éste paso es vital, ya que las malformaciones de la placa ductal son muy serias y dan origen a enfermedades hepáticas graves, como sucede por la proliferación exagerada de conductos, alteración que será el común denominador de todas las variedades de enfermedad hepática fibroquística, la que llega a afectar a todos los niveles del árbol biliar. Los hepatocitos empiezan a secretar bilis alrededor de la duodécima semana, y lógicamente, ésta debe ser

conducida al intestino para participar en la digestión. El diámetro de los canales se va incrementando de la periferia hepática hasta el hilio. Histológicamente, la unidad funcional microscópica son unos *lobulillos hexagonales*, que en su centro tiene una vénula hepática y en cada uno de sus ángulos, además de una rama venosa perteneciente al sistema portal, una arteria y un conductillo biliar; y todo en conjunto genera la imagen típica del parénquima hepático; de hecho la relación entre los tamaños de esas estructuras, son datos de referencia para establecer diagnósticos tisulares. Por ejemplo, las lesiones de las células que se encuentran alrededor de la vénula central (centro-lobulillares), están muy lejos de la rama arterial y de la tributaria portal, sufriendo mucho en los estados de choque, anemia y sobre todo en insuficiencia cardíaca; en contrario, las células periportales están adyacentes a las estructuras vasculares que le nutren y oxigenan y se lesionan fácilmente por los virus, la acción del alcohol y la colangitis.

A medida que confluyen al hilio, las ramas del árbol biliar intrahepático van aumentando de tamaño hasta que llegan a ser visibles a simple vista en la superficie de corte de la glándula, correspondiendo a los que drenan segmentos y áreas. Precisamente de ese arreglo intrahepático, finalmente se reproducen **ocho segmentos**, cada uno de los cuales tiene una rama de la arteria hepática, una de la vena porta, un conducto biliar y una vena hepática que le drena. La división funcional **no se ubica** a la altura del ligamento falciforme, sino en el plano de una línea que une a la fosa vesicular por abajo con la vena hepática media por detrás. Los segmentos V-VIII están de lado derecho y se irrigan por las ramas derechas de la arteria hepática y la vena porta, drenando bilis por el conducto hepático derecho. El lado izquierdo contiene los segmentos I-IV, y se irrigan por las ramas izquierdas de la arteria hepática y de la porta, además de drenar la bilis en el conducto hepático izquierdo. Estos se unen y ya forman el árbol biliar extrahepático. Obviamente, existen dos porciones del árbol de drenaje biliar, uno intra y otro extrahepático.

Por otro lado, el *mesodermo* del septo transversal, se encarga de proveer las células de donde se originarán además del tejido conectivo de la glándula, otras, muy importantes en la vida embrionaria, como lo son las hematopoyéticas, que por cierto tienen un funcionamiento predeterminado sólo durante la vida fetal. Igualmente importantes, pero más permanentes, son los macrófagos de los sinusoides hepáticos, descritos por Kupffer (1829-1902) y que forman parte del sistema retículoendotelial. Éstas células constituyen el 70% de la población total de macrófagos del cuerpo y se supone que representan la primera línea de defensa contra la bacteremia y endotoxemia, removiendo a los microbios de la circulación portal, además de ser literalmente “depredadores” de los mediadores inflamatorios derivados del intestino y de las citoquinas, con lo que limitan la respuesta inflamatoria nociva.

El *páncreas* es un órgano muy importante con función exócrina (endodermo) y endócrina (mesodermo) que se empieza a desarrollar a partir de dos primordios, uno ventral y otro dorsal, provenientes del recubrimiento endodérmico duodenal, a las cuatro semanas de gestación. El ventral se localiza cerca del conducto biliar y aparece entre los 30 o 35 días de vida embrionaria rotando a los 37 días, alrededor del duodeno, contra las manecillas del reloj, con el objeto de fusionarse con la

proyección dorsal y dar origen al *proceso uncinado* (L. *uncus* = gancho) de la glándula. El dorsal predomina en la formación de la cola. Ambos componentes al unirse intercambian conductos que se anastomosan entre sí sin embargo no es un proceso simple y puede dar origen a variaciones anatómicas del sistema de desagüe, predominando casi siempre junto con la porción distal del dorsal, el del primordio ventral, con lo que da origen al conducto pancreático principal de Wirsung (1600-1643). La porción proximal del dorsal desaparece o persiste como el conducto accesorio de Santorini (1681-1737). Éste doble origen pancreático se hace evidente en poco más del 10% de los adultos, en los que coexisten ambos sistemas. El sitio de drenaje pancreático es compartido con el del árbol biliar, justo a donde se unen el intestino anterior y el medio; existiendo por lo menos unas siete variantes de esa desembocadura, básicamente divididas entre las que comparten un canal común de vaciamiento en el duodeno o las que no lo hacen. Las células de *secreción interna*, se desarrollan a partir del tejido parenquimatoso y se localizan en todas las regiones de la glándula, aunque son más abundantes en la cabeza. Entre estas se encuentran las células β o de Langerhans, que son las más abundantes (75%) y forman el corazón de los “islotos” en los que se inicia, entre el cuarto y el quinto mes de la vida fetal, la producción de insulina. Alrededor de ellas se distribuyen otras provenientes del mismo parénquima diferenciándose en células α (20%) productoras de glucagon, células δ (3%) secretoras de somatostatina y un pequeño número de productoras de polipéptidos pancreáticos. Los capilares que drenan a los islotos, forman un verdadero sistema portal intrapancreático que drena a la vena porta.

El *bazo* se desarrolla a partir de la proliferación de células **mesodérmicas** en la hoja izquierda del mesogastrio dorsal. Por ello, hablando correctamente, *no se origina* del intestino anterior. La condensación de las células precede a la aparición de los vasos sanguíneos. Alrededor de las arteriolas, se forman unas hojas formadas por células reticulares y tejido fibroso, las que para finales del tercer trimestre ya tienen capacidad fagocítica. En orden secuencial, a las 16 semanas ya se identifican linfocitos, y a los seis meses en evidente la presencia de pulpa roja y blanca; los folículos, aunque inactivos ya estarán presentes al nacimiento.

El *drenaje linfático*, proveniente del canal alimenticio, se hace a través de vasos que pasan con las arterias y terminan en los ganglios respectivos enfrente de la aorta, justo en las raíces de los tres troncos arteriales. Para llegar ahí, tiene la linfa que pasar por tres filtros. El primero se localiza en la mucosa intestinal, que tiene folículos linfáticos, desde la boca hasta el canal del ano. El segundo en el mesenterio, justo en el margen intestinal *mesentérico* en donde se encuentran los nódulos que conforman el grupo “epi” (como los *epicólicos*) y el tercero, también en el mesenterio, que está entre el margen intestinal y la aorta e integran el grupo “para” (como los *paracólicos*). A nivel de los paraaórticos, los grupos, celiacos, mesentéricos superiores y mesentéricos inferiores, se intercomunican entre sí por vasos linfáticos, para que finalmente toda la linfa confluya a los celiacos, y pasar de ahí, a la *cisterna del quilo*, localizada a la altura de L1/L2 y a la derecha de la aorta de donde se desprende el conducto torácico, el cual pasa hacia el tórax a través del hiato aórtico. Esto persistirá sin mayores cambios durante toda la existencia del individuo.

Para finales de la sexta semana, el hígado ha crecido y el intestino se ha alargado a grado tal que la incipiente cavidad abdominal ya no es suficiente para contenerles. Esto obliga a que un asa de intestino se proyecte hacia el exterior a través del cordón umbilical, originando una *hernia fisiológica*, la cual perdurará un mes, para dar tiempo a que la cavidad se agrande por el crecimiento de sus paredes, para estar ya “lista” al final de la décima semana, para reacomodar a su contenido original, el que para entonces ya está mucho más desarrollado. Un hecho curioso y por demás relevante, es el que el asa que se eviscera, está irrigada por la *arteria mesentérica superior*, es decir la del intestino medio, del que precisamente se formarán todas las asas de intestino delgado y la parte proximal del colon, llegando casi hasta el ángulo esplénico.

En el vértice de esa asa se implanta el conducto ónfalo mesentérico (vitelino-intestinal), justo en el mismo sitio en donde después del nacimiento, se presenta de manera anormal, el llamado divertículo de Meckel.

La arteria mesentérica superior primitiva da muchas ramas hacia la porción proximal del asa, desde el brote pancreático hasta el divertículo, las que en los adultos se describen como ramas yeyunales e ileales. Hacia la porción distal del asa, se dirigen sólo tres ramas, las cuales también persistirán como las arterias íleo-cecal y las cólicas derechas y media. Poco antes de empezar a reducirse la hernia fisiológica, el intestino inicia una **rotación**, con lo que la distribución arterial cambia anatómicamente, pero *sin dejar* de profundizar a sus estructuras originales.

La *rotación del intestino medio*, en un proceso en el cual, el asa distal se dirige hacia la izquierda y la proximal a la derecha, es decir, si usted viera de frente a la pared abdominal, la rotación sería *contra las manecillas del reloj*. Por ello el asa distal que se transforma en el colon, queda por delante del inicio del asa proximal, la cual por cierto después de una discreta rotación se ve fijada por el peritoneo sobre la pared abdominal posterior, de tal manera que el duodeno y el mesenterio del colon transversal quedan por detrás de ella. El último remanente del intestino medio en regresar a la cavidad abdominal, es el ciego, que se queda alto y cerca de la línea media para después crecer hacia la derecha y dirigirse hacia abajo, desde el ángulo derecho del colon, hasta la fosa iliaca del mismo lado, dejando como testigo de su migración, un buen tramo de intestino grueso que acarrea consigo; la porción inferior del íleon que está unida a él. El apéndice cecal, aparece precisamente justo cuando se inicia el descenso del colon derecho, por lo que no debe llamar la atención el hecho de que en ocasiones se encuentre por detrás del ciego (retro-cecal). Ésta variante anatómica, cuando decide inflamarse agudamente, demanda, casi a gritos, ¡toda la atención del cirujano!

La rotación se da sobre el eje de la arteria mesentérica superior, de tal manera que las ramas yeyunales e ileales se desprenden de su lado izquierdo, mientras que las tres ramas del asa distal (las cólicas), lo hacen de su lado derecho.

El mesenterio dorsal del intestino medio, que tiene a la arteria mesentérica superior, se distorsiona y tuerce durante el regreso a la cavidad abdominal y la migración del ciego. Su fijación al asa posterior, le obliga a que pase a través de la pared abdominal posterior, desde el inicio del asa (duodeno) hasta la unión íleo-cecal. El mesenterio dorsal del asa distal del intestino medio, pivota como lo

haría una puerta, de la línea media hacia la derecha. Los dos revestimientos serosos se ponen en contacto con el peritoneo parietal, en la canaladura para vertebral derecha, de tal manera, que las tres capas se quedan en el piso del compartimiento infracólico derecho y se fusionan entre sí, por lo que los vasos cólicos quedan por debajo de ese peritoneo *por delante* de todo aquello que esté en la pared abdominal posterior. El mesenterio dorsal de la parte más lejana del asa distal, que se desplaza transversalmente, no se fusiona por completo con el peritoneo parietal y permanece, en lo que es el mesocolon transversal, con la arteria cólica media entre sus hojas.

A medida que el intestino medio regresa al abdomen, *el posterior* también pivota como una puerta con el meso-colon dorsal, pero hacia la izquierda, de tal manera que las dos capas del mesocolon se recargan en el peritoneo parietal de la canaladura para-vertebral izquierda, fusionándose entre sí, por lo que los vasos cólicos están por delante de todo lo que se encuentra en la pared posterior del abdomen. La fusión, a la altura del reborde pélvico, no es completa lo que ocasiona que una pequeña parte del mesocolon dorsal del intestino posterior permanezca libre y dé origen al mesosigmoides del adulto.

El *hígado* no deja de crecer, por lo que no tarda en rebasar al mesogastrio ventral en donde se encuentra, lo que al asociarse a la rotación del estómago, en cierta forma, complica los arreglos del peritoneo que le recubre. De inicio, crece caudalmente hacia el borde libre del mesogastrio ventral, al que empuja hacia abajo hasta la vena umbilical, la que obliterada, en el adulto se conoce como ligamento redondo. Lo hace, mientras ésta vena excava su borde inferior y se ve confinada a una canaladura profunda en la superficie inferior. Así mismo, al desbordar los límites del borde libre de la media luna que forma el mesogastrio ventral, divide a las dos hojas serosas que le conforman, en dos partes, una llamada ligamento falciforme que está entre el hígado y la pared abdominal anterior y otro, el omento que une al hígado con el estómago, llamado menor o gastro-hepático. Éste “omento menor”, está unido al hígado, a lo largo de una fisura que corre hacia atrás, por detrás de la fisura del ligamento redondo y da cabida a un remanente fibroso del llamado ducto venoso o ligamento venoso, que divide en dos a la superficie inferior del hígado, pero que no tiene nada que ver con su verdadera *partición* profunda, parenquimatosa y funcional. El hígado, también crece para atrás hacia el diafragma, con lo que se separan las dos hojas del mesogastrio ventral, “pelando” al diafragma del recubrimiento original de la zona, por lo que queda un “área desnuda” en el mismo.

Al mismo tiempo que el hígado crece y se desplaza a la derecha, el intestino anterior se dilata en el segmento que corresponde al estómago, que al irse desplazando hacia la izquierda también rota sobre su eje longitudinal, de tal manera que su borde izquierdo se vuelve anterior y el derecho posterior; lo que explica porque el vago izquierdo queda anterior y el derecho posterior, siendo esto más evidente en el esófago abdominal. Su borde izquierdo, crece más por lo que es convexo (curvatura mayor) y el derecho queda cóncavo (curvatura menor). La parte correspondiente al duodeno, no se dilata y su mesenterio dorsal se acorta, estirándose y formando un asa que se desplaza a la derecha para quedar pegada a la pared abdominal posterior, de manera semejante a lo que le sucede a las porciones ascendente y

descendente del colon. En su concavidad abraza íntimamente al páncreas, por lo que quirúrgicamente, el marco duodenal y la cabeza pancreática conforman una unidad casi indivisible, con excepción de unos cuantos centímetros pospilóricos, que son intraperitoneales y por ende un poco móviles.

El *intestino posterior embrionario*, como ya se comentó, origina el tercio distal del colon transversal, el descendente, el sigmoides, el recto y la porción superior del canal anal. El recubrimiento endodérmico del intestino posterior, también da origen al de la vejiga y uretra. La porción final del intestino posterior, entra a la *cloaca*, como se llama a la cavidad cubierta por endodermo, que a través de la *membrana cloacal*, está en contacto directo con el ectodermo. Algunos estudios recientes han demostrado, contra la enseñanza tradicional, que alrededor de la cuarta semana de gestación, se forman **dos senos** separados, uno *urogenital* al que entra la alantoides y otro *ano-rectal*; el septo uro-rectal, **no** desciende en el humano. La cavidad cloacal permanece como una sola estructura hasta que, por medio de la apoptosis de sus células, la membrana se rompe. La parte dorsal de la concavidad, se vuelve parte de la cavidad amniótica y la punta del tabique urorectal, se convierte en el cuerpo perineal. El canal ano-rectal, se ocluye posteriormente por adhesión y taponamiento epitelial y se recanaliza también por apoptosis.

La membrana anal está rodeada por una depresión de ectodermo que se denomina *proctodeo* u *hoyuelo anal*. Durante la octava semana, ésta se abre y forma el canal anal ya permeable. En consecuencia, la porción superior del canal está formada de endodermo e irrigada por la mesentérica inferior que es la consabida arteria del intestino posterior. El tercio inferior, proveniente de ectodermo, se irriga por las arterias rectales, ramas de la pudenda interna.

La *línea pectínea* es la zona de demarcación entre el endo y el ectodermo y se encuentra justo por debajo de donde terminan las columnas anales. La capa muscular circular del colon, aparece en el canal anal a la novena semana, diseminándose hacia el resto del intestino grueso durante la décima. Las células ganglionares del plexo mioentérico, llegan al colon a la séptima semana y para la duodécima son evidentes los plexos de Meissner, Henle y Auerbach. Las fibras musculares longitudinales, empiezan a aparecer en el canal anal a la décima semana, progresando cefálicamente hacia el ciego.

El recto es la porción terminal del colon e inicia al nivel de la tercera vértebra sacra de donde se proyecta al canal anal. Precisamente este canal, se extiende de la unión anorectal hasta el margen anal, y está cubierta de epitelios diferentes, dependiendo del nivel. A medida que se acerca a la margen, el tejido forma pliegues longitudinales a los que se les llama columnas de Morgagni. Las glándulas anales se encuentran en la porción distal de estos pliegues, abriéndose hacia las criptas del ano, que se localizan entre las columnas. La mucosa en la porción superior, es un epitelio columnar, sin embargo en la zona del área dentada, hay una zona de transición de columnar a escamoso, a la que se conoce como *zona cloacogénica*, a partir de la cual el *anodermo*, que es un análogo de la piel pero sin anexos cutáneos, se extiende hasta la margen anal, a partir de la cual inicia la piel verdadera.

Tradicionalmente, al diafragma que cierra por debajo al hueco pélvico, se le ha considerado conformado por varios músculos, la realidad quirúrgica, es

que ese “embudo”, es una *unidad funcional* que rodea al recto y que se extiende paralelamente, hasta la piel perianal. El esfínter externo está formado por fibras musculares parasagitales que se unen por delante y detrás del ano. A éstas se les añaden las que corren paralelas al recto y que son perpendiculares a las del esfínter y se unen a la porción superior de la estructura muscular o sea al elevador del ano. De hecho, estas fibras perpendiculares son las que definen el borde anterior y posterior del ano.

La inervación, es igual a la que los otros segmentos del tubo digestivo. A este nivel, los que aportan la inervación simpática al recto, son los tres primeros segmentos lumbares y la parasimpática se da a través del segundo, tercer y el cuarto nervio sacro.

El *peritoneo* es una membrana fibrosa cuya superficie está cubierta por una sola capa lisa de células planas.

El **parietal**, cubre las paredes del abdomen a las que se adhiere por medio del llamado tejido areolar extraperitoneal que varía de espesor y densidad en diferentes lugares. Por ejemplo ese tejido areolar es grueso en las que cubren a la pared posterior del abdomen y por ello, las fascias iliacas y del psoas así como la lumbar, ofrecen un sostén firme a las estructuras retroperitoneales como son el duodeno, páncreas, y las dos porciones verticales del colon. Todo el peritoneo, comparte su inervación con los mismos músculos que le cubren. En base a ello, la cara abdominal del diafragma, está inervada por el nervio frénico (C4), lo que explica porque el dolor y la hiperestesia en esta zona, se refleja al hombro. En las zonas periféricas le inervan los intercostales y en los segmentos restantes los lumbares. El nervio obturador es el principal responsable en la pelvis.

En contraste, el **visceral**, hasta donde se sabe no tiene inervación sensorial. El dolor proveniente de las vísceras, es principalmente generado por espasmo muscular, tracción sobre los pliegues mesentéricos o compromiso del peritoneo parietal.

La cavidad abdominal, está literalmente, atiborrada de órganos recubiertos de ese revestimiento peritoneal, cuyas superficies están en contacto entre sí, de tal forma que el espacio entre ellas, es meramente potencial no real, hallándose algunos mililitros de un líquido tisular que lubrica y humedece sus superficies, lo que permite su roce sin lesionarse.

Tanto los segmentos que conforman al intestino, así como los órganos que se derivan de él, están inervados por nervios simpáticos y parasimpáticos, que “piden aventón” a las arterias para llegar a su destino. La mayoría vienen del plexo celiaco, pero el hipogástrico (pélvico) contribuye con ramas para simpáticas para el intestino posterior y claro, entre todas conforman los plexos de Meissner, Henle (1809-1885) y Auerbach.

El interior del canal alimenticio, está cubierto por un epitelio derivado del endodermo, por lo que incluso los órganos que de él se derivan, como el hígado y el páncreas lo comparten. Microscópicamente, dicho canal es una estructura tubular de músculo cubierto internamente por una membrana mucosa y externamente, en su mayor parte, por el peritoneo.

A este trayecto gastrointestinal, es necesario conceptualizarlo como un *ecosistema complejo*, que se genera por la alianza de las dos estructuras básicas que

forman al continente, que son precisamente el epitelio y sus células inmunes y su contenido que es la microflora. Se trata de un microambiente, que ha evolucionado de tal manera que cada uno de sus tres componentes, depende de los otros dos para poder desarrollar su función y actividad normal, por lo que la presencia de los tres es indispensable para la actividad fisiológica óptima. Cualquier alteración genética o funcional que rompa la *triple alianza* dentro del ecosistema será seguida irremediabilmente de situaciones patológicas.

La pared *muscular*, desde donde inicio el esófago, hasta el extremo distal del recto, está formada de una capa circular interna y otra externa longitudinal. La *mucosa* está muy bien adaptada para su función; es gruesa pero con tejidos laxos, lo que le permite una gran dilatación. Además de poder separarse de la capa muscular profunda, se proyecta con sus pliegues los que varían de patrón, así por ejemplo son longitudinales en el píloro y circulares en el intestino delgado. La *mucosa* contiene tejido fibroso (colágena) cubierto por dos capas epiteliales separadas entre sí por una capa muy delgada de músculo liso, a la que se denomina *musculares mucosa*. La porción que queda entre las musculares mucosas, y la capa muscular circular, se llama *submucosa*. Es conveniente recordar que por definición siempre que exista muscularis mucosa hay submucosa, por ello la vejiga y la vagina, no cuentan con ella.

El tubo intestinal, comparte patrones muy similares desde el cardias hasta el canal anal. La superficie epitelial, se forma a partir de una capa única de células columnares. Desde ésta superficie, se proyectan hacia la muscularis mucosa, criptas o pozos, las cuales en el estómago y el píloro forman glándulas, en el intestino originan las criptas de Lieberkühn (1711-1756) y en todo el colon a las criptas mucosas. Se encuentran tapizadas por células que de acuerdo con las necesidades de cada segmento, son serosas o mucosas. A lo largo de todo el intestino delgado, desde el duodeno hasta el ileon, la superficie entre las bocas de las criptas, está cubierta por las vellosidades, que son proyecciones como dedos de guante, cubiertas de epitelio columnar y tan numerosas que le dan un aspecto aterciopelado muy característico. Tienen capilares y un conducto linfático central. En la membrana mucosa y en algunas zonas de la submucosa, se encuentran diseminados muchos folículos epiteliales. En el estómago y el colon **no hay** vellosidades.

Sobre la submucosa se encuentra el plexo de fibras y células nerviosas descrito por Meissner. Entre las capas musculares longitudinal y circular se localiza el de Auerbach y las de Henle forman el plexo submucoso externo todas las *fibras* son mixtas, es decir simpáticas y para-simpáticas; las *células* nerviosas, sólo son para-simpáticas.

Sistema celular neuroendócrino.

A lo largo de todo el intestino, se distribuye un grupo celular productor de hormonas, que es él más grande de todo el organismo. Se originan de células madres gastrointestinales, multipotenciales y no de la cresta neural como se había pensado con anterioridad. No se conocen con certeza los mecanismos por lo que las células se van diferenciando, pero es posible que jueguen algún papel, los factores de transcripción en la diferenciación de las células neuroendócrinas, de las que se

conocen por lo menos **13**, todas productoras de péptidos bioactivos o aminas, entre las que se incluyen la serotonina, somatostatina, histamina y gastrina. Los productos de su secreción se almacenan en gránulos densos y vesículas pequeñas semejantes a las de las sinapsis. Las proteínas como la cromogranina A y la sinaptofisina de estas vesículas, son buenos marcadores de las células neuroendócrinas. La secreción se regula por medio de receptores de proteína G, receptores iónicos y receptores con actividad de tirosina-quinasa. La porción apical de la célula neuroendócrina se comunica con el intestino a través de extensiones citoplasmáticas, que actúan como mecano-receptores y quimo-sensores que se proyectan al interior de la luz glandular. Los medios más útiles para diferenciar a éstas células entre si son el tamaño, forma y densidad por la microscopía electrónica de los gránulos, los que habitualmente almacenan diversos péptidos hormonales. En resumen, desde el ángulo de Treitz, hasta el ano, también se encuentran células endócrinas, de las que de hecho se llegan a originar neoplasias sobre todo en el íleo, apéndice cecal y el recto, sin embargo la mayoría se relacionan con tumores de origen carcinoide.

Las células entero-cromafines del fundus gástrico, interactúan con las células G del antro que secretan gastrina y activan células semejantes a las entero-cromafines para que produzcan histamina, la que a su vez, conduce en la producción de ácido, a las células parietales del fundus. Por ello la pérdida de las células parietales o la supresión del ácido, aumentan la producción de gastrina, induce la proliferación de las células entero-cromafines y origina carcinoides gástricos. Rara vez llegan a ocasionar neoplasias del ámpula de Vater.

El *estómago*, como ya se dijo, tiene un recubrimiento de epitelio columnar. Las criptas que incluso llegan hasta la muscularis mucosa forman dos tipos de glándulas, unas que producen ácido y pepsina y otras que secretan moco alcalino. En el cardias, abundan las secretoras de moco. En el fondo y cuerpo predominan las células *parietales*, encontrándose también las *principales* que son menos numerosas pero igualmente importantes. En el antro y el canal pilórico, se encuentran nuevamente glándulas mucosas.

Las *células parietales*, son las principales responsables de la producción de iones de hidrógeno que forman el ácido clorhídrico cuyo pH es alrededor de 1. Lo hacen mediante una bomba, con lo que intercambian al potasio intraluminal que entra a las criptas de manera pasiva, por iones de hidrógeno. Se trata de una *bomba de protones* que *consume energía*, ya que “bombean” contra un gradiente impresionante (1'000,000:1).

Las *células principales* producen las variedades uno y dos de pepsinógeno. Éste se activa en el estómago trasformándose en la enzima *pepsina*.

La abundancia de células endócrinas, hacen del estómago un órgano de secreción interna. En el antro se localizan las llamadas células G, productoras de *gastrina*, que es el estimulante endógeno más potente de la secreción del ácido gástrico. Los *mastocitos* están diseminados en el cuerpo entre las células oxínticas (Gr. *oxynō* = hacer ácido) de las glándulas gástricas y son productores de histamina (células semejantes a las entero cromafines). En la misma zona, se asientan las productoras de la recientemente descubierta *grelina*. Las células que generan

serotonina y las que elaboran somatostatina D se esparcen tanto en la zona oxíntica como en el antro.

El *duodeno*, tiene la particularidad de que justo a su inicio, en la frontera píloro-duodenal, la submucosa está atiborrada de las glándulas mucosas descritas por Brunner (1653-1727) de quien toman su nombre, localizadas desde la muscularis mucosa hasta la capa muscular circular interna y que van desapareciendo distal y paulatinamente hasta la unión duodeno-yeyunal. También se encuentran células G (gastrina) y D (somatostatina). Algunas más generan colecistoquinina y secretina.

El *yeyuno* y el *íleon*, son muy semejantes, sin embargo, el ileon terminal tiene criptas y vellosidades más cortas y algunas se asemejan a las criptas mucosas del intestino grueso.

El *colon*, no tiene variaciones en toda su extensión y si hay algo que le caracteriza, es su *uniformidad*. Las criptas están revestidas por un epitelio de células columnares caliciformes, no existen conductos o acinos como en el estómago, se trata de un revestimiento epitelial continuo. En el intestino grueso, la pared muscular es totalmente diferente, ya que excepto en el sigmoides y el recto, la capa muscular externa, se concentra en tres bandas longitudinales que semejan listones, llamadas tenias (Gr. *taenia* = cinta).

El *apéndice cecal* está cubierto por un epitelio colónico típico, con criptas mucosas que se proyectan hacia la membrana muscular y que no penetran a la muscularis mucosa en los niños, por que la porción profunda de la mucosa está ocupada por un anillo muy abundante y casi continuo de folículos linfáticos, el que se va a atrofiando al paso de los años. Las paredes musculares son bastante gruesas en relación a la luz y la capa longitudinal forma una banda continua por debajo de la serosa.

El *canal anorectal* se extiende desde el margen anal hasta la mucosa rectal y es el extremo distal del intestino. El tercio superior está cubierto de mucosa colónica, el medio de mucosa de transición y la porción inferior por epitelio escamoso, pero que al igual que la piel de la región perianal, no tiene folículos pilosos, ni glándulas sudoríparas o sebáceas. Estas diferencias histológicas, que se originaron en el embrión, determinan respuestas patológicas distintas en cada una de sus partes.

La mayor parte de este canal, está cubierto de mucosa escamosa la que llega hasta la línea pectínea, que se identifica a simple vista y constituye la “frontera” entre la mucosa escamosa distal y el área de transición entre la mucosa escamosa y la no escamosa. El recubrimiento adyacente no escamoso está formado por células transicionales (semejantes al urotelio) o mucosa glandular rectal. Esto explica porque los tumores distales a la línea pectínea, son en su mayoría carcinomas de células escamosas queratinizadas, en contraste con aquellas asentadas en la mucosa de transición, por arriba de la línea dentada, que son frecuentemente carcinomas escamosos no queratinizados, que es una variante del carcinoma de células escamosas que está desprovista de una *diferenciación terminal*. Es conveniente recordar que el ano y la vejiga urinaria comparten el mismo origen embrionario, por lo que dan origen a la morfología cloacogénica o transicional.

La biología y el pronóstico de ambos tumores, queratinizados o no, parecen ser similares; por otro lado, los adenocarcinomas del canal anal se comportan y deben ser manejados como los rectales.

Irrigación arterial del intestino.

Como ya se ha comentado, las tres arterias principales, son el tronco celiaco que se desprende de la cara anterior de la aorta a la altura de T12-L1, la mesentérica superior que también se proyecta de la cara anterior de la aorta al nivel del cuerpo de L1 y la mesentérica inferior, que lo hace anterolateral hacia la izquierda de la aorta infrarenal, a nivel del cuerpo de L3 y a unos 4 cm de la bifurcación aórtica. Existe un componente mesentérico vascular intermedio formado por las arcadas mesentéricas que se intercomunican a través del arco de Riolo (1580-1657) y la arteria marginal del colon, las primeras originadas de la mesentérica superior e inferior y la segunda de las ramas distales de la mesentérica superior (íleo-cólica y las cólicas derecha y media) y las ramas cólica izquierda y descendente de la mesentérica inferior.

Tanto de las arcadas como de la marginal de Drummond (1852-1932), se desprenden los vasos rectos que irrigan a la serosa y la pared intestinal. Todo el sistema está intercomunicado. Evidentemente este “diseño” con tantas colaterales, se comporta como una red de protección contra la isquemia.

Drenaje venoso del tubo digestivo.

Las venas del *intestino anterior*, siguen a las arterias y son para fines prácticos similares en nombre y distribución. Toda la sangre se concentra en la vena porta. La proveniente de la arteria hepática, pasa a través del hígado para drenar a la cava inferior a través de las venas hepáticas. Las venas gástricas, drenan hacia la vena porta, y siguen la misma distribución de las arterias, con la única diferencia de que **no** existe una *vena gastro-duodenal*. El borde inferior del esófago, drena por medio de las venas esofágicas, a través del hiato diafragmático, hacia la vena gástrica izquierda. Hay que recordar que los dos tercios superiores lo hacen hacia el sistema de la ácigos, y por lo tanto la sangre del segmento esofágico cervico-torácico, **no pasa** a través del hígado. Por ello este sitio se debe considerar con un “*encuentro de las sangres*” en el cual el flujo se va mayoritariamente a la circulación sistémica, y sólo un poco a la porta. En caso de que se aumente la presión dentro del sistema portal, se abren canales intercomunicantes entre ambos sistemas, lo que ocasiona que se dilaten las tributarias esofágicas de la gástrica izquierda, por debajo de la submucosa del esófago inferior. Si estas “hemorroides” esofágicas se rompen, se produce hemorragia. La *vena esplénica* se desprende del hilio esplénico, recibiendo en su trayecto numerosas colaterales de los vasos cortos y la vena gastroepiploica izquierda, continuando hacia la cara posterior del páncreas, para colocarse por debajo de la arteria esplénica en el ligamento ciego (L. *lien* = bazo) renal, pasando enfrente del hilio renal izquierdo. También recibe tributarias de todas las porciones pancreáticas, antes de unirse a la mesentérica superior.

Las venas del *intestino medio*, tienen un drenaje relativamente simple. Cada rama de la arteria mesentérica superior, se hace acompañar de una vena. Todas

ellas fluyen hacia la gruesa **vena mesentérica superior** que está a la derecha de la arteria. Cruza la tercera porción del duodeno, pasa entre el proceso uncinado del páncreas y su cuello, siguiendo, hacia arriba, ya como la *vena porta*, por detrás de la primera porción del duodeno. De hecho el sitio en donde cambia de nombre, es la confluencia de la vena esplénica, sin embargo, para fines prácticos se trata del mismo tronco venoso.

Las venas del *intestino posterior*, drenan a la **vena mesentérica inferior**, que recibe tributarias coincidentes con las ramas de la arteria mesentérica inferior. La vena sigue verticalmente hacia arriba a la izquierda del hilo renal de ese lado, por debajo del piso del compartimiento infracólico. Alcanza el borde inferior del páncreas justo enfrente de la vena renal izquierda para unirse a la vena esplénica; ocasionalmente se abre directamente en la mesentérica superior. Por otro lado, el plexo submucoso del recto y el canal anal, drenan a través de la pared muscular del ámpula, hacia el plexo rectal externo, el cual puede tener dos opciones de vaciamiento, hacia arriba al sistema portal por medio de la vena rectal superior, o hacia la vena iliaca a través del plexo de la vena rectal media. Precisamente, la obstrucción portal, también llega a ocasionar varicosidades hemorroidales en el sitio en donde se unen las ramas de la vena rectal superior con las de la rectal media. En el adulto, el intestino posterior, mide aproximadamente metro y medio, desde su inicio en el tercio izquierdo del colon transversal hasta el ano, sin desplazarse mucho, a no ser por el colon sigmoidees que tiene un mesenterio que se lo permite, por lo que no es raro, el vólvulo de este segmento.

Defectos congénitos.

Alteraciones del conducto onfalo-mesentérico y de la pared.

La zona del **ombiligo** es un sitio de patología neonatal, que en la mayoría de los casos, es reflejo del desarrollo anormal del conducto onfalo-mesentérico, de la alantoides, o de la pared misma.

Entre estos, se encuentran la gastrosquisis, el onfalocele, los del propio conducto onfalomesentérico y las hernias inguinales indirectas y directas así como las ventrales.

La *gastrosquisis* y el *onfalocele*, constituyen emergencias quirúrgicas neonatales. Su etiología se desconoce y se consideran esporádicos, aunque ocasionalmente se puede establecer alguna relación familiar. No es infrecuente que se asocien a otros defectos congénitos. A menudo se diagnostican por medio del US prenatal en pacientes que presentan elevación de alfa feto proteína sérica (AFP). La AFP es una prueba diseñada para detectar anomalías cromosómicas o del tubo neural, sin embargo, también se incrementa en éstas anomalías. El diagnóstico prenatal permite además de la consejería familiar, asegurar el cuidado postparto óptimo. Desgraciadamente en estos casos, aunque el US tiene una especificidad mayor del 95%, su sensibilidad solo es de entre el 60% y el 75%, requiriéndose de buena experiencia por parte del ultrasonografista. Se ha detectado incremento en retardo de crecimiento intrauterino, muerte fetal y nacimiento prematuro. El manejo siempre es quirúrgico y su único propósito es el de reducir las vísceras herniadas al

interior del abdomen seguida de la reconstrucción de una pared abdominal sólida. En ocasiones ambas malformaciones, cursan con criptorquidia.

La *gastrosquisis* (Gr. *schisis* = hendidura), es una falla durante el desarrollo embrionario, ocasionada por **isquemia** del espesor total de la pared abdominal. Sin duda es el defecto de la pared abdominal más común en recién nacidos, presentándose entre el 0.4% y el 3% por 10,000 nacimientos y son más frecuentes en los productos de madres jóvenes, fumadoras, quizá consumidoras de drogas o expuestas a toxinas ambientales. La falla, se localiza con más frecuencia de *lado derecho*, tal vez porque la irrigación arterial y el drenaje venoso de esa zona paraumbilical, depende, hasta que empiezan a involucionar, de la arteria onfalomesentérica y la vena umbilical respectivamente. Cualquier alteración, ya sea en grado o tiempo, que ocasione irrigación deficiente e isquemia, puede dar origen a un defecto mural. Otra posibilidad, por lo menos en algunos bebés, es que el defecto se genere por la ruptura temprana de una hernia del cordón umbilical. Aunque existen defectos de lado izquierdo, semejando una lesión en espejo, estos no son frecuentes. En ésta falla de la pared, el intestino delgado se encuentra exteriorizado acompañándose, ocasionalmente, de otros órganos abdominales. **No hay** saco o cobertura membranosa. Entre el 10% y el 20% de los casos se asocian a otras anomalías sobre todo gastrointestinales, entre las que se encuentran atresia intestinal primaria, ya sea como resultante del compromiso vascular al ocasionarse el defecto, por vólvulo o por un anillo estrecho, ya que en ambos existe compresión del pedículo vascular mesentérico.

Como es fácil de imaginar, sin duda el regreso hacia la cavidad abdominal del intestino embrionario, es un proceso muy complicado y cuando no va bien, puede dar origen a muchas anomalías intestinales, entre las que se encuentra el onfalocele, anomalías del conducto onfalo-mesentérico, atresias, estenosis, malarotación, rotación inversa y fijación deficiente del intestino. Dada la relación de las dos primeras con la pared abdominal, serán mencionadas en este apartado; las restantes se incluyen en relación a la patología intestinal.

El *onfalocele*, (Gr. *omphalos* = ombligo + *kēlē* = hernia), que también se denomina *exonfalo*, se ocasiona porque, después de permanecer como el contenido de la hernia fisiológica, el intestino **no regresa** al abdomen. Se desconocen las causas del problema, pero se supone que obedecen a un defecto de aproximación de los pliegues que dan origen a la pared. Eso explica porque existen algunas variedades, predominando las epigástricas que se llegan a asociar a otras anomalías como una hernia diafragmática anterior, hendiduras esternales y defectos pericárdicos y/o cardíacos, los que de coincidir, conforman la pentalogía de Cantrell. Cuando el problema es del pliegue caudal, el onfalocele se asocia a extrofia vesical o cloacal. El defecto, *en la línea media*, es de tamaño variable y las vísceras herniadas, **están** cubiertas por una membrana cuya superficie interna está formada por peritoneo y la externa por amnios, ambas separadas entre sí por una sustancia mucoide denominada matriz del cordón umbilical, conocida como gelatina de Warthon (1614-1673). Esta patología se presenta más en productos de madres mayores de 30 años. En contraste con la gastrosquisis, entre el 50% y el 70% de los casos de onfalocele se asocian a otras anomalías, aunque no son muy frecuentes entre los nacidos vivos, porque la

mayoría resultan tan graves que los productos son inviables. Entre ellas predominan las trisomías 13, 14, 15, 18 y 21, algunas malformaciones cardíacas, (30%-50%) y ciertos patrones sindrómicos como la coincidencia de microglosia, organomegalia e hiperplasia pancreática (hipoglicemia), además de un incremento en el riesgo de padecer, durante la niñez tardía, tumor de Wilms, hepatoblastoma y neuroblastoma. No importa el tamaño del desperfecto, de hecho, las imperfecciones cromosómicas y cardíacas son más frecuentes, en los casos con defectos pequeños.

Entre las anomalías del conducto *onfalo-mesentérico*, se encuentran el divertículo del Meckel, y la persistencia parcial o total del conducto vitelino-intestinal.

El *divertículo de Meckel*, se considera como la anomalía congénita más común del intestino delgado, se debe a la persistencia del conducto onfalo-mesentérico, el cual normalmente debe desaparecer alrededor de la séptima semana de la vida embrionaria, pero en estos casos persiste la porción proximal del conducto vitelino y se cierra la porción umbilical. Se encuentra en el borde antimesentérico del íleon, a entre 40 y 100 cm de la válvula íleo-cecal, con una longitud variable, que va de uno hasta once cm. El tener todas las capas del intestino, le hace un divertículo verdadero. En el 60% se identifica tejido hetero trópico de la mucosa gástrica y del páncreas; de vez en vez, presentan mucosa duodenal o tejido endometrial. Ocasionalmente se calcifica, lo que quizás sea el resultado de la inflamación crónica. Se acepta que se encuentra en el 2% de la población general, y de la misma, sólo el 2% llega a ocasionar síntomas. La manifestación clínica más común, es un episodio aislado de hemorragia rectal indoloro, sobre todo en varones menores de 5 años de edad. Generalmente, se origina a partir de la mucosa gástrica heterotópica ya sea en el propio divertículo o en el íleon adyacente; precisamente su presencia, hace útil, como una herramienta diagnóstica, a la gamagrafía con tecnecio 99. Otras manifestaciones, menos frecuentes, son distensión abdominal, vómito, cuadros obstructivos o compatibles con apendicitis aguda o diverticulitis. Se recomienda que en un cuadro diagnosticado como apendicitis, en el cual el apéndice cecal se encuentra sano, invariablemente se exploren los últimos 100 cm del íleon terminal, el cirujano que no lo haga, puede llegar a lamentar su omisión.

A veces se perfora o puede ser la "punta" de una invaginación intestinal. También se han descrito en él, tumores benignos y malignos. Entre los primeros se incluyen el carcinoide y el adenoma veloso, los que en general son raros. Los segundos son un poco más frecuentes, encontrándose adenocarcinoma, carcinoide maligno, fibrosarcomas, leiomiomas y melanomas.

Ocasionalmente, se le encuentra durante una laparotomía. Dado que siempre será un sitio potencial de hemorragia y puede ser asiento de alguna neoplasia, en general se recomienda que de no existir contra indicación se reseque en el mismo tiempo quirúrgico.

Lo normal es que el *conducto vitelino*, involucre y desaparezca totalmente. En ocasiones, no lo hace y sólo se ocluye parcial o totalmente. De permanecer permeable la porción vecina a la cicatriz umbilical, se presenta un *seno umbilical* con expulsión de moco, cuyo recubrimiento epitelial se llega a exteriorizar, dando origen a una masa rojiza, a veces sangrante, al que algunos grupos denominan "adenoma". Es posible que se ocluyan los dos extremos, persistiendo permeable en

su parte media, que al no estar comunicada, acumula moco, y da origen a un *quistes intraabdominal*, que incluso, aunque raro, a veces puede ser parte del contenido de un onfalocele. También, suele permanecer permeable en su totalidad, con lo que la luz intestinal se comunica con el exterior a través de la cicatriz umbilical, ocasionando una *fistula umbilical*, por la que se expulsa, continua o intermitente, moco y/o heces. Cuando el diámetro de este trayecto fistuloso es muy amplio, la elevación de la presión intraabdominal, puede ocasionar, prolapso intestinal a través de él, lo que genera una urgencia que de no ser atendida oportunamente, evoluciona aclusión intestinal. Otras veces, se oblitera, pero no se reabsorbe persistiendo como una banda fibrosa entre el divertículo y el ombligo o con el saco de una hernia umbilical. Tanto el conducto permeable, como el remanente fibroso, constituyen un peligro potencial para las asas intestinales, que se pueden “torcer” alrededor de este cordón, sin importar que sea hueco o sólido. Con menor frecuencia, no llega al ombligo, sino que se pega a otra asa intestinal, siendo también causa de obstrucción mecánica. Rara vez, se encuentra un cordón que va del ombligo al mesenterio del íleon distal, pero ésta no tiene nada que ver con la anomalía en cuestión, ya que se trata del remanente de una *arteria vitelina* obliterada; la que desde luego, puede ocasionar por el mismo mecanismo obstrucción intestinal.

Ya se mencionó el hecho de que por el ombligo del embrión, también pasan separados del conducto ónfalo-mesentérico, pero contiguos a él, los vasos umbilicales y la alantoides. Los remanentes anormales de ésta última generan senos, quistes, divertículos del uraco e incluso fistula vesical y se discuten con más detalle en el apartado relacionado al aparato urinario.

Las *hernias umbilicales* merecen especial mención, ya que todos nacemos con un pequeño defecto en el ombligo, a través del que pasan los vasos umbilicales. Este anillo se cierra espontáneamente y de hecho, es la única hernia corporal, “programada para cerrarse”. Aunque fascinante, se desconocen muchos de las bases moleculares que determinan su cierre, quizá si algún día se llega a resolver éste misterio, podremos inducir a ciertos genes a cerrar otros defectos fasciales. Algunos síndromes cursan con hernia umbilical, entre ellos la trisomía 21. Lógicamente cuando el anillo no se cierra se forma una hernia umbilical, sin embargo, es conveniente que el cirujano pediatra, espere por lo menos de 2 a 3 años antes de considerar su reparación, ya que algunas llegan a cerrar por sí mismas ¡hasta 14 años después! Aunque no es una regla, si se sabe que cuando la hernia umbilical es de menos de 1 cm de diámetro, hasta el 95% cierran antes de los cinco años y que cuando es mayor de 1.5 cm, rara vez desaparece espontáneamente.

La presencia del *apéndice cecal* dentro del cordón umbilical es rara. Lógicamente en estos casos existe el riesgo de lesión por la ligadura del cordón, o los intentos de canulación vascular, ocasionando una fistula iatrogénica umbilico-apendicular. No es raro que esté asociada a malrotación intestinal.

Los *quistes de duplicación gastroenteral*, son raros. Forman parte de la familia de las duplicaciones del tubo digestivo y como todas las demás se llama así por definición, a toda estructura que tiene una capa bien definida de músculo liso, con un recubrimiento epitelial idéntico al de alguna parte del tubo digestivo y que está pegada al mismo. Estos son más comunes en varones. En ocasiones se presentan

como una gastrosquisis, de hecho, ese es casi siempre el diagnóstico inicial. Estos quistes también llegan a ocasionar obstrucción del canal de vaciamiento del estómago. Se manejan quirúrgicamente.

Las *hernias inguinales indirectas* en niños, básicamente son el resultado de la *suspensión del desarrollo embrionario* más que una debilidad adquirida, lo que explica porque son frecuentes entre los prematuros. Básicamente está ligada al descenso de las gónadas en desarrollo desde el retroperitoneo embrionario, que se inicia en etapas tempranas de la gestación. Más que un descenso es una separación de los caminos, ya que el del riñón también en evolución (mesonefros), asciende hacia su posición permanente en el retroperitoneo y la gónada se queda a nivel del anillo inguinal interno. El descenso final al escroto, se termina entre las semanas 28 y 36 de la gestación. Va precedido por el *gubernaculum testis* y “un dedo” de peritoneo, de donde se derivará el *proceso vaginalis*. Esa proyección peritoneal, aparece a las 12 semanas de gestación y se cierra, entre la semana 36 y 40, obliterando la apertura peritoneal del anillo interno. La porción distal de proceso vaginal se obtura, con excepción de la parte que se convierte en la túnica vaginal. A veces no se completa el proceso, quedando una comunicación abierta, pero que sigue cerrándose, lo que se puede prolongar, en algunos casos, hasta los dos años. Los testículos descienden asimétricamente, el izquierdo lo hace antes que el derecho, lo que explica porque el no descenso es más frecuente en el lado derecho (60%), así como las hernias inguinales indirectas de los menores. Sin embargo, no se debe considerar que la “*presencia de un proceso vaginal = hernia inguinal*”. Si bien es necesaria, no es una variable suficiente para explicar la presencia de una hernia inguinal congénita. En pocas palabras, *todas* las hernias inguinales indirectas congénitas, están precedidas de un proceso vaginal permeable, pero *no todos* los procesos vaginales terminan en hernia, sin embargo su persistencia hasta la edad adulta, podría ser una causa predisponente. Hasta el momento, se ignoran las bases moleculares que determinan el cierre del proceso vaginal; de lo que si hay seguridad es que a diferencia de las hernias en los adultos, en los niños no parece existir alguna alteración en la síntesis de colágena. Poco se sabe de la biología molecular y no se entienden del todo las características genéticas, aunque pareciera ser que existe cierto riesgo genético entre los hermanos de quien padece una hernia inguinal. Las hidroceles congénitas aisladas, casi siempre desaparecen espontáneamente antes de los dos años, sin embargo, los que se desarrollan después del nacimiento, tienen más posibilidades de estar asociados a un proceso vaginal que no va a cerrar. Los hidroceles comunicantes, que son los que se caracterizan por ser más grandes por la tarde (bipedestación) y pequeños antes de levantarse (decúbito) o que se pueden vaciar con la palpación, deben ser considerados como hernia y manejados como tales independientemente de la edad. Por más de 40 años, se consideró pertinente, explorar el canal contra lateral aún en ausencia clínica de hernia; actualmente ante la evidencia de lesiones testiculares y problemas de fertilidad, esto ya no se efectúa, sobre todo porque no más del 5% de los casos cursan con hernia metacrónica. El advenimiento de la laparoscopia, permite explorar el sitio contralateral y con ello identificar un proceso vaginal persistente. Actualmente, si la técnica es abierta, se repara únicamente el sitio afectado, si se emplea laparoscopia, se repara la hernia

y si se demuestra, el proceso vaginal abierto o una hernia del otro lado, se corrigen en el mismo procedimiento.

En los *prematuros*, las hernias inguinales, no sólo son más frecuentes, sino que hasta el 31% de ellas se llegan a encarcelar. El saco herniario es más frágil y son más frecuentes las recurrencias y complicaciones.

Las *hernias inguinales congénitas directas*, son más raras, y en niños constituyen, entre el 2% y el 5% de todas las hernias de la ingle. Se deben corregir quirúrgicamente. La mayoría de los cirujanos, temerosos de posibles efectos negativos tardíos, prefieren la reparación primaria, sin empleo de mallas.

Las *hernias ventrales congénitas*, también conocidas como epigástricas, se originan por falla de fusión, en los pasos finales de la formación de la pared de la línea media abdominal o línea alba. La mayoría se encuentran en la región epigástrica y hasta el 50% son asintomáticas. Llegan a constituir el 5% de los defectos. La mayoría son solitarias, algunas se localizan justo por encima del ombligo, por lo que se confunden con hernia umbilical. En ocasiones se encuentran dos separadas entre sí por un puente de fascia normal. Su contenido habitualmente es grasa preperitoneal. Nunca cierran espontáneamente por lo que deben manejarse quirúrgicamente.

Las *hernias lumbares congénitas*, son muy raras; se han reportado menos de 50 casos en la literatura.

El *síndrome de abdomen de ciruela*, es una alteración congénita en la cual además de hidronefrosis, vejiga urinaria atónica y criptorquidia, hay ausencia parcial o total de la musculatura abdominal. La apariencia de los enfermos, varía no sólo entre ellos, sino en el mismo paciente, ya que va cambiando de acuerdo a su desarrollo. Los músculos afectados son el recto anterior y los oblicuos externo e interno por arriba del ombligo y el recto anterior y transversos por debajo de él. Histológicamente, los músculos comprometidos, tienen fibras muy desorganizadas mezcladas con tejido colágeno bastante denso. La piel es muy laxa. Afortunadamente, dado que en la mayoría de las ocasiones la musculatura superior está menos comprometida, las presiones de ventilación son semejantes a las de los niños normales, sin embargo, es deficiente la expulsión de flemas por medio de la tos, ya que para que el tosido sea efectivo, se necesita toda la pared. Esto hay que recordarlo, sobre todo en aquellos que son sometidos a cirugía con anestesia general.

Malformaciones del estómago y duodeno.

Las más comunes son las estenosis, atresias, tabiques y duplicaciones.

La *estenosis pilórica*, más conocida como hipertrofia congénita del píloro, es sin duda uno de los problemas quirúrgicos más frecuentes en los recién nacidos (3:1000 nacidos vivos); predomina en los varones (4:1) primogénitos (30%). No ha sido posible explicar el por qué de la hipertrofia muscular, pero se sabe que están en mayor riesgo de padecerle, lo hijos de parejas en los que alguno de los conyugues lo han sufrido, sobre todo si ha sido la mamá (50%). Se llega a hacer evidente entre la segunda y la octava semana, aunque la mayoría lo hacen entre la tercera y la sexta. Existen muchas teorías, pero ninguna comprobada, en relación a su etiología, quizá

sea un asunto multifactorial, pero lo que si es evidente es que se asemeja mucho a la acalasia esofágica, existiendo falla en el relajamiento pilórico, lo que se manifiesta por vómitos **no** biliares, en “proyectil”, seguidos de hambre voraz. En ocasiones al inicio, por sus características, se confunde con enfermedad por reflujo. El paso de los días agrava el cuadro, incluso llegando a expulsar “posos de café” debido a gastritis o esofagitis. Algunos bebés, presentan diarrea, llamada “del hambre”, la que a veces es calificada erróneamente como gastroenteritis. Entre el 2% y el 5% de los niños, llegan a presentar ictericia, probablemente por deficiencia de la glucuronil transferasa, llegando la bilirrubina indirecta hasta los 15 y 20 mg/dl. Los niños llegan a verse emaciados y claro, deshidratados. Un dato clínico muy típico, son las ondas peristálticas moviéndose de derecha a izquierda, transmitidas a la pared abdominal del cuadrante superior. Con calma, se suele palpar una “oliva”, que es como se percibe al músculo pilórico hipertrofiado. La maniobra hay que hacerla con ternura, manos tibias y distrayendo al bebé dándole a chupar un poco de agua azucarada. Actualmente, el US es un buen recurso para comprobar lo que puede ser más un diagnóstico clínico. Ya casi, no se recurre al estudio baritado, con el que antes se buscaba el signo del cordón. Si el vómito fuese **biliar**, automáticamente habrá que descartar el diagnóstico. Después de corregir la acidosis metabólica y el desequilibrio hidro-electrolítico, se efectúa piloromiotomía. La técnica tradicional ha sido la que Ramstedt (1867-1963) introdujo en 1911; actualmente algunos grupos efectúan, por laparoscopia, un procedimiento que sigue los mismos principios. La ictericia desaparece rápidamente después de la intervención.

La lesión de *Dieulafoy* (1839-1911), es una anomalía, que afecta más a los varones y también se presenta en gemelos, lo que indica un posible origen congénito. Se trata de una lesión mucosa redonda del tamaño de una lenteja con una arteria que se asoma en su base, y que es la responsable de entre el 0.3% y el 1.5% de la hemorragia de tubo digestivo. Se le localiza más frecuentemente en la curvatura menor del estómago a unos 6 cm de la unión esófago-gástrica, aunque también se le ha reportado en el esófago, duodeno ileon y colon.

Algunos casos de *doble piloro*, son congénitos, pero dado que la mayoría se presentan en adultos, estos se discuten en detalle más adelante.

1 de cada 10,000 nacidos vivos, presenta *atresia* o *estenosis duodenal* y en recién nacidos, son la causa más frecuente de obstrucción intestinal. Su origen podría estar relacionado a alteraciones vasculares, migración anormal de las células neurales y quizá lo más probable, a la falla de recanalización de la luz duodenal, lo que normalmente debe suceder entre las 8 y las 10 semanas de gestación. Generalmente se ubica en la vecindad de la unión del intestino anterior con el medio y por ello se encuentra en las cercanías del sitio de drenaje bilio-pancreático. Dado que la mayoría de las veces está distal al mismo, el vómito que les caracteriza es biliar, sin embargo cuando está proximal a ese sitio, el contenido es sin bilis, lo que hace que se confunda con hipertrofia pilórica, sin embargo a diferencia de ésta última, el vómito se presenta desde el nacimiento. La falla puede ser desde una mera membrana imperforada hasta una atresia completa. No es rara su asociación con otras malformaciones congénitas como el páncreas anular, la colocación preduodenal de la vena porta, mala rotación, atresia biliar, quiste de colédoco y

comunicación anómala del conducto biliar que se puede abrir entre los límites duodenales proximales y distales; también es bien sabida su asociación a síndrome de Down (11%-33%) y a anomalías cardíacas (22%). La atresia a menudo cursa con microcefalia y malformaciones de las extremidades. A veces coinciden con membranas gástricas y rara vez con atresia esofágica y agenesia pulmonar unilateral. Cuando se trata de una mera membrana mucosa que actúa como un diafragma, la pared duodenal es normal. La mayoría de las veces compromete la apertura del conducto biliar a nivel del ampulla de Vater (1684-1751). Esta membrana se puede “abombar” distalmente, con lo que se dilata el duodeno más allá del sitio del que se desprende de la pared, situación que el cirujano debe recordar al intentar su reparación. En una variante de la estenosis, los dos extremos del duodeno atrésico están unidos por un cordón fibroso y en otra más los extremos están totalmente separados sin cordón intermedio y con un defecto en su mesenterio, además de coexistir con anomalías poco usuales del colédoco.

Actualmente el US prenatal alrededor del séptimo mes del embarazo, permite el diagnóstico. Se demuestra polihidramnios con gran dilatación gástrica y duodenal, lo que ocasiona el signo de la doble burbuja. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de vómito biliar algunas horas después del parto y desde luego intolerancia a la alimentación. El abdomen se encuentra “sumido” porque la obstrucción no permite la dilatación intestinal y las placas simples también muestran la doble burbuja. En los casos de estenosis parcial, los síntomas son tardíos y se presentan cuando se inicia alimentación con sólidos; a veces sólo se refleja como falta de desarrollo corporal. En los niños con Down, el diagnóstico se llega a hacer hasta la adolescencia y para ello son de utilidad los estudios con bario. El manejo es quirúrgico, con derivación o resección del diafragma, el cirujano no debe olvidar explorar el resto del abdomen para descartar otros sitios de obstrucción.

Las *duplicaciones gastro-enterales*, son raras y la mayoría se presentan en niños. Para ser clasificados como tales deben ser contiguos con la pared, estar rodeados de músculo liso y el epitelio debe ser gástrico o intestinal. En ocasiones, pueden ser el asiento de carcinoma, cosa por cierto bastante rara.

Los *quistes broncogénicos* tienen una cubierta de epitelio ciliado cuboidal o pseudoestratificado y podría estar rodeado de fibras elásticas, además de encontrarse músculo liso y cartílago. Se pueden localizar en el tórax y rara vez en el abdomen. En el estómago son muy poco frecuentes, y llegan a estar localizados en la pared gástrica.

Defectos congénitos del intestino medio.

Hay que recordar que se trata de una estructura anatómica bastante larga, que en el adulto llega a ser más de seis metros de longitud, tomando la medida desde el ligamento de Treitz hasta su terminación al inicio del tercio distal del colon.

Entre estos se encuentran atresias y estenosis, anomalías de rotación y fijación, así como duplicaciones y quistes. Así mismo pueden presentarse defectos congénitos de absorción.

La *atresia* intestinal y la *estenosis*, son causa de obstrucción intestinal en el neonato. La atresia es más frecuente (20:1) y ambas se presentan en 1 por cada

2800 nacidos vivos. Su etiología es incierta, pero probablemente sean el resultado de un problema isquémico, sobre todo porque se asocian a defectos del mesenterio y parecen ser más frecuentes en productos de madres fumadoras. En ocasiones pueden ser múltiples (11%) y algunas veces son familiares lo que sugiere alteraciones morfogenéticas. Afectan al yeyuno e íleon por igual. El problema tiene expresiones semejantes a otros estrechamientos del tubo digestivo, así que puede existir atresia con separación de los extremos (50%) y del mesenterio, unidos por un cordón (20%), o con obstrucción del tránsito por un diafragma (19%). En algunas ocasiones sólo se trata de una estrechez corta.

El diagnóstico de obstrucción intestinal es clínico, y se complementa con placas radiológicas las que permiten, en base a la cantidad de asas distendidas, ubicar el sitio probable del bloqueo. Si se cree conveniente descartar la coexistencia de atresia de colon, puede ser útil el enema con bario. En algunos casos, los estudios de tránsito intestinal son muy útiles para una evaluación completa del cuadro, sobre todo cuando la presentación es relativamente tardía en relación al nacimiento. El manejo es quirúrgico, la mayoría de las veces con resección de la zona comprometida, sin embargo en ocasiones basta con extirpación de un diafragma o una plastia de la estenosis. Obviamente se requiere habilidad, experiencia y “maña” para poder anastomosar un extremo muy distendido con otro con un diámetro casi digital. En casos de atresias múltiples, se pueden planear procedimientos diferidos. Empiezan a aparecer en la literatura, algunos reportes de intervenciones con técnicas de invasión mínima.

Las **anomalías de rotación** incluyen varias posibilidades, que van desde la falla total de rotación, hasta la relativamente banal fijación incompleta del colon derecho y el ciego. Se ha explicado anteriormente, que lo más probable es que esto ocurra durante el segundo paso del desarrollo del intestino medio, entre la décima y duodécima semana de gestación, justo cuando el intestino está regresando de su “aventura” extraintestinal. Ese retorno, es un proceso muy bien programado, en el cual el primero en entrar es el intestino delgado y los últimos en hacerlo son el ciego y colon proximal. Es posible que se deba a que el anillo umbilical esté laxo, y por ello permita la entrada en “tropel” de todo el intestino medio. Algunos estudios sugieren que posiblemente las responsables sean las alteraciones en el asa duodenal.

Se presentan en uno de cada seis mil nacidos vivos, pero esto podría no ser real, ya que varias de las anomalías, son silenciosas, de hecho se encuentran en el 0.5% de las autopsias en adultos. Predomina en los varones 2:1.

Se pueden volver sintomáticas a cualquier edad, incluso la adulta, sin embargo hasta el 80% los hacen en el primer mes de vida y muchos incluso dentro de la primera semana. Lógicamente lo más temido en estos pacientes, es que se ocasione vólvulos (L. **volveré** = torcerse sobre si mismo), con la consecuente necrosis isquémica. Ésta predisposición se debe al anclaje tan estrecho del mesenterio del intestino delgado. La arteria mesentérica superior irriga a todo el intestino medio y claro cuando se ocasiona la torcedura, lo que generalmente ocurre en el duodeno distal o el intestino proximal, están en peligro el intestino delgado y el colon hasta cerca del ángulo esplénico. Las bandas de Ladd (1880-1967) son unas estructuras

fibrosas que se desprenden desde el ciego, que en estos casos está en el hipocondrio izquierdo, hacia el lado derecho, pasando por delante de la segunda porción del duodeno, cuya compresión suele dar un cuadro muy semejante al de estenosis duodenal; en ocasiones llega a causar obstrucción intestinal. Precisamente por ello, éstas **siempre** se deben seccionar durante la intervención.

La mayoría de los pacientes se presentan con dolor abdominal y vómito biliar, además de distensión y evacuación hemática o la expulsión de mucosa esfacelada. En ocasiones existe el antecedente de cólicos abdominales y vómitos, lo que sugiere vólvulo en menor grado. En ocasiones presentan el llamado síndrome de *ppseudo obstrucción intestinal crónica*.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otros problemas quirúrgicos, como íleo meconial (Gr. *mēkōnion*), enfermedad de Hirschsprung (1830-1916), atresia duodenal, enterocolitis necrosante, divertículo de Meckel, invaginación intestinal y apendicitis aguda, entre otros.

Debe atenderse rápido ya que en menos de dos horas el intestino se puede necrosar. La mayoría de las veces basta con el antecedente de vómitos biliares y el cuadro abdominal agudo, para que se lleve al quirófano. De existir cuadros intermitentes o de menor intensidad, el estudio del tránsito intestinal con bario es muy útil, también se puede sospechar por US, cuando se identifica la vena mesentérica superior a la *derecha* de la arteria, aunque no es un dato universal. Además del manejo de la malrotación, es conveniente efectuar apendicetomía profiláctica y esto se debe consignar claramente en el expediente!, además de informar a los padres del menor o, en su caso, al enfermo. Se insiste, nunca debe omitirse la sección de las bandas de Ladd, lo que por cierto, también se ha efectuado por laparoscopia.

Al igual que en otros segmentos del tubo digestivo, se pueden encontrar *duplicaciones* intestinales, los que desde luego deben cumplir con los principios ya descritos, para otras estructuras semejantes a lo largo del tubo digestivo; se les tiende a encontrar con más frecuencia, aunque no exclusivamente, en las cercanías del ileon terminal.

Defectos congénitos del intestino posterior.

Entre ellas, se encuentra el megacolon congénito, y las malformaciones ano-rectales.

La *enfermedad de Hirschsprung*, o megacolon congénito, se caracteriza por la ausencia de las células ganglionares en la porción afectada del intestino posterior. Este problema, incluye al plexo mioentérico de Auerbach, al submucoso de Meissner y al submucoso profundo de Henle, lo que ocasiona una *obstrucción fisiológica* a nivel del segmento aganglionar, que se manifiesta en el recién nacido, como constipación, seguida, al paso del tiempo, por una gran dilatación e hipertrofia del colon **normal**, proximal a la zona estrecha. En el 80% de los casos está afectada la zona del recto-sigmoides, el 20% pueden ser más extensos e incluso se han encontrado segmentos aganglionares en el intestino delgado. Afecta a uno de cada cinco mil nacidos vivos, predominando en varones (80%). Debe existir algún factor hereditario ya que hasta el 4% de los hermanos también lo padecen. La longitud de la zona aganglionar varía, pero siempre existe compromiso de los esfínteres anales

interno y externo, y en la mayoría afectación de todo el recto. Curiosamente, entre más largo es el segmento afectado, mayor es la posibilidad de que se presente entre los hermanos, siendo mucho mayor cuando la aganglioneosis del colon es total. Es probable que lo transmita más una mujer con el problema, que el padre.

En general se sabe mucho de la fisiopatología de la enfermedad, pero aún no es posible establecer con certeza la etiología, sin embargo actualmente se asocian varias mutaciones genéticas, aunque sólo se han encontrado en el 50% de los casos, y claro, no se conoce el mecanismo por el que los genes involucrados ocasionan el daño, si es que ¡lo hacen por sí mismos!

El dato clínico suele ser la constipación neonatal muy acentuada u obstrucción intestinal. Habitualmente se refiere dificultad para expulsar o franca ausencia de meconio, seguida durante las primeras 24 horas de vida, de distensión abdominal acompañada de vómito. Claro, el cuadro puede ir desde algo de estreñimiento durante las primeras semanas o meses de la vida, hasta la necrosis intestinal neonatal por el gran compromiso de la circulación, consecutiva a la dilatación masiva de las asas. En los niños que se diagnostican tardíamente, siempre existe el antecedente de la constipación, cuadros de enterocolitis y con frecuencia retardo en su crecimiento. Ocasionalmente se hace el diagnóstico en adultos, los que refieren décadas de estreñimiento, la ingesta crónica de laxantes y algunas veces hasta hospitalización por cuadros “suboclusivos”.

El diagnóstico se efectúa por medio del colon por enema, y en algunos casos se recurre a la manometría anorectal, aunque ésta sólo es útil en el 85% de los casos. Sin embargo, el *diagnóstico oficial*, se hace histológicamente con la biopsia rectal, por medio de la cual se detecta la ausencia de las células ganglionares de los plexos mioentérico y submucosos, así como la presencia de troncos nerviosos hipertrofiados que ocupan los espacios reservados normalmente para las células ausentes. La toma se debe hacer por lo menos cinco centímetros por arriba del ano y siempre debe incluir submucosa.

El manejo es quirúrgico y el principio básico de todas las técnicas disponibles, es la resección del total del segmento enfermo, que se repite, **no es** el dilatado, sino el que incluso se puede ver “normal”. Siempre se requiere del estudio transoperatorio para determinar en dónde termina el segmento aganglionar. La reconstrucción actualmente se tiende a hacer en un solo tiempo, con la anastomosis del colon sano al ano. La mayoría de los cirujanos efectúan lo que popularmente se denomina “pull through” (del inglés: “jalar a través”), existiendo también abordajes por laparoscopia y transanales. En ocasiones, aunque cada día menos, se tiene que recurrir a descompresión urgente con colostomía.

La enterocolitis, sigue siendo una causa seria de morbimortalidad en estos casos, y se llega a presentar hasta en el 25% de ellos, ya sea antes, en el postoperatorio inmediato o incluso varios años después de la operación definitiva. Se ignora el mecanismo por lo que esto sucede, pero se sabe que son más propensos, los niños diagnosticados más allá de la primera semana de su vida, los que se asocian a trisomía 21 y que tuvieron complicaciones quirúrgicas de la anastomosis, como estenosis o fuga. Otros elementos predisponentes parecen ser la aganglioneosis extensa, cierta disposición genética y el haber tenido cuadros previos al tratamiento

quirúrgico. El manejo va orientado a asegurar la descompresión intestinal, ya sea por drenaje con sondas y/o lavados rectales o por cirugía.

Hasta el 70% de los operados, siguen con dificultades para defecar, lo que puede suceder por que se dejó algún segmento afectado o porque existe un esfínter anal hipertenso. Si el problema es el ano, en ocasiones se aplica toxina del botulismo y si no hay respuesta se tendrá que plantear esfínterotomía anal. En la edad adulta, muchos enfermos siguen parcialmente incontinentes.

Las *malformaciones anorectales*, constituyen un amplio espectro de enfermedades, que afectan a niños de ambos sexos, comprometiendo el *ano distal*, el *recto* y el *trayecto genito-urinario*. Se presenta 1 por cada 5000 nacidos vivos y la incidencia entre hermanos es de sólo el 1%. Van desde aquellos que requieren un tratamiento por demás sencillo y con buenos resultados, hasta algunos tan complejos que el manejo, además de difícil, sólo obtiene resultados parciales con muy pobre pronóstico para la función, tanto en lo referente al control de la defecación y la micción, como a la función sexual. Estas diferencias, no sólo son un problema de evolución, sino que a veces son tan sutiles, que ha sido imposible establecer un sistema de clasificación exacto, lo que ha impedido evaluar con certeza, cuáles son las mejores técnicas para su reparación. Al problema anorecto-urogenital se suma el grado de compromiso del desarrollo de sacro, el aporte nervioso y las anomalías de la médula espinal.

La falta de perforación anal, se asocia habitualmente con fistula recto-uretral en los varones y en las mujeres recto-vestibular. Curiosamente, la fistula recto-vaginal, que antes de consideraba casi universal, está ausente en la mayoría de los casos, como lo han demostrado las relativamente nuevas técnicas de exploración quirúrgica. Seguramente, lo que se calificaba como tal, era una mera confusión diagnóstica con la fistula recto-vestibular, o bien, que pasaba desapercibida la persistencia de una cloaca malformada, en la cual el trayecto urinario, la vagina y el recto, forman un canal común. De hecho, cuando más, en sólo el 1% de los casos se llega a demostrar una auténtica fistula recto-vaginal. Hasta el 5% de los enfermos con ano imperforado cursan *sin* fistula.

En los *varones* como se señaló, el defecto más frecuente es el ano imperforado con fistula recto-uretral. La fistula puede ser de la variedad alta, abriéndose a la uretra prostática y baja, cuando lo hace a la uretra bulbar. En las recto-bulbares, el complejo muscular ano-rectal habitualmente está bien desarrollado y en la mayoría de los casos el sacro se encuentra adecuadamente formado, con un pliegue bien marcado en la línea media y un hoyuelo anal bastante definido. Por lo contrario, en las recto-prostáticas, la musculatura está poco desarrollada, el sacro es anormal y el periné es plano, sin pliegue medio y con una casi imperceptible depresión anal.

Otra variedad de fístulas cutáneas que se llegan a presentar con ano imperforado, son las que se abren en el periné y las que llegan al cuello vesical. El recto de los pacientes con fistula vesico-rectal está "alto", la musculatura ano-rectal es muy mala y el sacro es anormal. El defecto alto, es el que no se puede alcanzar a través del periné, por lo que se tiene que combinar con un abordaje mixto es decir, bajo y abdominal que suele ser por laparotomía o laparoscopia. Los casos de ano imperforado *sin* fistula se asocian con mucha frecuencia a trisomía 21 y en ellos

habitualmente la musculatura está bien desarrollada, el sacro es normal y el recto termina a unos dos cm de la piel del periné.

La *atresia rectal* es más rara y constituye el 1% de las malformaciones ano-rectales masculinas. En estos casos, el canal anal es pequeño, pero está localizado en la posición normal, lógicamente el recto superior se encuentra dilatado y la separación del recto con el canal anal puede ser una membrana muy delgada, o tejido fibroso bastante denso.

En las *mujeres*, la malformación más frecuente es el ano imperforado con fístula recto-vestibular, las que como ya se ha señalado, muchas se clasificaban anteriormente como recto-vaginales. La exploración detallada, permite descubrir la apertura uretral normal y una fístula que entra a la vagina, justo por abajo, en el vestíbulo. Cuando la fístula es verdaderamente recto-vaginal, siempre se abre en la *pared posterior* de la vagina, por dentro del anillo himenal.

A las niñas portadoras de atresia rectal, ano imperforado con fístula rectoperineal y las de ano imperforado sin fístula, se les maneja quirúrgicamente, igual que a los niños y los resultados son similares. En una de cada 50,000 nacidas vivas, persiste la cloaca, en la que se encuentran problemas urinarios, genitales e intestinales, que requieren de manejo muy complejo.

Estas pacientes tienen un canal común al que se abre el recto, la vagina y el trayecto urinario. En algunas ocasiones persiste el seno uro-genital, drenando la vagina y la vejiga, con el ano desplazado hacia delante y adyacente al seno. En casos más graves, los tres trayectos se unen en la pelvis, variando la extensión del canal común. En las malformaciones bajas, el canal es más corto (<3 cm) y son menos complejas, mientras que cuando el canal es largo, los defectos exigen por su complejidad, no sólo habilidad sino experiencia del cirujano tratante.

Al nacimiento, las niñas parecen tener genitales pequeños y ano imperforado, pero la exploración meticulosa, permite identificar un orificio perineal único. Si el colon está obstruido, hay distensión abdominal. Más aún, de llenarse el canal común de orina, ésta puede refluir retrógradamente hacia la vagina, a la que distiende desplazando la pared vesical; lo que sucede hasta en el 50% de los casos. Este *hidrocolpo* llega a impedir el vaciado vesical y a generar hidronefrosis.

La *extrofia cloacal*, es un problema distinto a la cloaca persistente. Esta malformación se da en una niña por cada 300,000 nacidos vivos y la descripción clásica, incluye onfalocele, ano imperforado, extrofia de dos hemi-vejigas, que rodean a una fístula cecal, así como genitales ambiguos. En ocasiones, el íleon terminal se prolapsa a través de la fisura anal. El colon se conecta al ciego y termina en un fondo de saco en la pelvis.

La evaluación inicial de todas estas malformaciones, se debe hacer al nacimiento, mediante US abdominal y pélvico, el que además de determinar el problema intestinal, permite detectar uropatía obstructiva e hidrocolpo. Con esta información, el cirujano, debe entender, que si efectúa como primer paso urgente únicamente la colostomía, las niñas pueden padecer sepsis, acidosis y a veces morir.

Mediante los RX, se evalúa el sacro, la pelvis y la espina. En caso de encontrar hemi-sacro, debe descartarse o confirmarse la presencia de una masa presacra, que

puede ser un desmoide, teratoma alfa o meningocele anterior. La RNM es de utilidad. Sin duda, la complejidad del problema aumenta si coexisten alteraciones de la espina, incluyendo la fijación del filum terminal, que “amarra” a la médula espinal, en el 25% de los casos, con los consecuentes problemas motores y sensoriales que esto significa. También se llega a presentar, además de la médula fija, siringomielia y mielomeningocele.

Las fistulas perineales, tanto en hombres como mujeres, se han denominado defectos “bajos”. En estos casos el recto se abre a través de un pequeño orificio, generalmente estenosado y localizado por delante o en el centro del esfínter, en la mayoría de los casos el esfínter funciona bien y el sacro está normal. A veces en los varones se percibe un puente cutáneo en el periné al que se le ha llamado “manubrio de la cubeta” o una fistula subepitelial en el rafe de la línea media que parece una cinta negra, porque está llena de meconio. Esto habitualmente se resuelve con una anoplastia sagital posterior mínima.

El manejo se planea de acuerdo a cada caso y quien lo lleve a cabo debe tener experiencia, sin embargo, con frecuencia el cirujano general es llamado para resolver el problema inminente de la obstrucción del colon, en cuyo caso deberá efectuar una colostomía *descendente* o sea del colon izquierdo, **no** del sigmoides, dividida (¡dos estomas bien separados!) colocándola en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, ya que con esto se dará suficiente juego al colon distal al momento del descenso (pull through), además de permitir endoscopia de la cloaca, estudios radiológicos con material contrastado y en casos de reflujo urinario, su expulsión sin problema por la fistula mucosa. Algunos grupos prefieren hacerla sobre colon transversal. Actualmente, en la mayoría de los casos, para el manejo definitivo, se emplea el llamado *abordaje sagital posterior*, diseñado por el cirujano mexicano Dr. Alberto Peña.

Defectos congénitos del hígado, vías biliares y páncreas.

Un sinnúmero de procesos biológicos, requieren de un balance entre el arranque de las vías proteolíticas que son indispensables para la vida y los inhibidores que limitan la actividad de las proteasas involucradas. De hecho, existen muchas familias de inhibidores, pero de todas ellas, probablemente sean las *serpinas* las que más controlen las vías fundamentales intra y extracelulares. Entre ellas se encuentra la $\alpha 1$ -antitripsina, producida sobre todo en el hígado. Al gene que codifica esta proteína, se le denomina *SERPINA 1* y está localizado en el cromosoma 14. (14q31-32-3). Se trata de un gene pleomórfico con muchas variantes normales en la mayoría de las cuales su producción está dentro de límites aceptables. La *deficiencia genética de la $\alpha 1$ -antitripsina* es una enfermedad autosómica recesiva que ocasiona una típica enfermedad hepato-celular por cuerpos de inclusión. Precisamente, la agregación de proteínas anormales en el retículo endoplasmático, como las del fibrinógeno y los factores del complemento, ocasiona la muerte del hepatocito lo que con el tiempo desencadena fibrosis del hígado. Para que los niños evolucionen hacia cirrosis, deberán ser homocigotos para los alelos Z o S, es decir tener un fenotipo ZZ o SS, o heterocigotos para ambos es decir MS, SZ, o MZ. De hecho, incluso, bastan sólo algunas anomalías moleculares de esta antitripsina para

generar el problema, como es el caso de aquellos pacientes con variantes inestables en su conformación. Al nacimiento, los bebés pueden presentar un cuadro típico de "hepatitis neonatal" con colestasis, debiéndose efectuar el diagnóstico diferencial con infección por citomegalovirus, rubéola, virus Epstein-Barr y hepatitis B. En algunas ocasiones coinciden problemas anatómicos de las vías biliares con la deficiencia de la $\alpha 1$ -anti tripsina lo que suele complicar el diagnóstico. En muchos niños con una mera deficiencia, la ictericia llega a desaparecer, sin embargo, con el tiempo suele aparecer cirrosis, asociada a una infección por virus, el consumo de alcohol y la colangitis crónica, la que es por cierto, una de sus causas más frecuentes. Histológicamente, se demuestran en el tejido hepático, glóbulos citoplasmáticos múltiples de diferentes tamaños, eosinofílicos positivos a la tinción de Schiff ácida periódica resistente a la diastasa. Específicamente, se hacen positivos a los estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos contra la $\alpha 1$ -antitripsina.

Las enfermedades *fibro-quísticas* del hígado, alteraciones predominantemente mono-genéticas, autosómicas recesivas, que comparten entre ellas varias alteraciones patológicas como es la presencia de quistes cubiertos por epitelio biliar. También tienen dilatación biliar intrahepática y *fibrosis hepática*, la que es parte del defecto subyacente o se origina por el daño que sufre el parénquima a consecuencia de los episodios repetitivos de colangitis ascendente. Muchas veces el problema se asocia a enfermedad poliquistica renal, lo que en ocasiones influye en el cuadro clínico e incluso en el pronóstico.

En los casos de la *enfermedad renal poli-quística autosómica recesiva* (ERPQAR) que se presenta en 1 de cada 20,000 nacidos vivos, la enfermedad hepática se manifiesta por fibrosis periportal, hiperplasia ductal, ectasia y disgenesia. El gen responsable se ha ubicado en el cromosoma 6 *P21* y codifica una proteína de 4074 aminoácidos que se ha llamado *fibrocistina* o *poliductina*. Clínicamente se manifiesta por dilatación intrahepática del árbol biliar con o sin fibrosis congénita del hígado (síndrome de Caroli/enfermedad de Caroli (1902-1979). La *fibrosis hepática congénita* (FHC) se caracteriza por la propia fibrosis y el crecimiento de los trayectos biliares en los cuales se encuentran los conductos biliares dilatados y alterados en su forma. Los términos de enfermedad y síndrome de Caroli, se refieren a las dilataciones multifocales segmentarias de los conductos biliares intrahepáticos grandes, asociadas a ERPQAR. La enfermedad de Caroli en una variante que se caracteriza por ectasia ductal *sin* FHC y las dilataciones se encuentran en todo el árbol biliar, aunque también pueden estar limitadas a un solo lóbulo hepático, habitualmente el izquierdo. El epitelio de los conductos dilatados a menudo está cubierto con células epiteliales hiperplásicas y existe ulceración.

Es muy probable que tanto la FHC como el síndrome de Caroli se originen por una anomalía en el remodelado de la *placa ductal embrionaria* del hígado, en la cual, como se mencionó anteriormente, cualquier falla o detención del proceso, origina la persistencia de un exceso de conductos biliares embrionarios con la configuración de la placa ductal, en la cual se encuentran todas las variantes de enfermedad hepática fibroquística, que pueden afectar a todos los niveles del árbol biliar. Las alteraciones van desde conductos biliares de forma irregular en los trayectos portales en la FHC, hasta las dilataciones segmentarias saculares grandes

de los conductos intrahepáticos propios de la enfermedad de Caroli. Lógicamente, las manifestaciones clínicas están en relación a la función renal, a los cuadros de colangitis y a la gravedad de la hipertensión portal ocasionada por la fibrosis. La complicación más temida, es la aparición de colangio-carcinoma, lo que sucede entre el 5% y el 10% de los casos; los abscesos hepáticos bacterianos son frecuentes y desde luego, graves. El diagnóstico se confirma con US, TAC y RNM, además de la biopsia en la cual se encuentran bandas de tejido fibroso maduro, estructuras ductales distorsionadas, hipoplasia de las venas porta e infiltrados de células inflamatorias agudas y crónicas alrededor de los conductos biliares dilatados, sobre todo en los pacientes con colangitis. ¡Incluso algunos niños portadores, ya nacen con várices esofágicas! El compromiso del drenaje biliar y los conductos dilatados, hacen que se estanque la bilis y se forme lodo biliar y en algunos casos litiasis intraductal. El manejo debe ir dirigido a combatir las infecciones, dentro de las que se incluyen la colangitis y abscesos hepáticos. De ser posible hay que tratar de aliviar el mal drenaje biliar y atender a la hipertensión portal. La hemi-hepatectomía podría ser un recurso, si el problema está confinado a un lóbulo, o en su caso, considerar para aquellos que se encuentran en etapas terminales de la función hepática, la posibilidad de trasplante hepático.

En la *enfermedad renal poliquística autosómica dominante* (ERPQAD), se encuentra la mutación de uno de los dos genes *PKD1* (85%-90%) o *PKD2* (10%-15%), que se presenta en 1 de cada 1000 nacidos vivos. El 50% de los enfermos tienen quistes hepáticos, los cuales crecen con la edad en número y tamaño, pero rara vez se detectan antes de los 16 años. Los quistes, que se derivan del árbol biliar pero no están en continuidad con él, lo más probable es que empiecen como dilataciones saculares de los conductos de los que se separan después. Es muy posible que exista una anomalía en el remodelado de la placa ductal ya que no es raro encontrar, en la mayoría de los hígados de pacientes que tienen enfermedad poliquística, hamartomas periportales que fueron descritos por von Meyenburg (1887-?). Los quistes hepáticos, podrían originarse de microhamartomas de glándulas peribiliares en el hilio hepático o en los trayectos portales grandes. Generalmente se conserva la función hepática y las manifestaciones clínicas son por efecto de masa, como la hipertensión portal con hemorragia por várices debida a síndrome de Budd-Chiari. Se pueden infectar, sangrar y torcer. También se llega a presentar colangio-carcinoma.

La *enfermedad hepática poliquística autosómica dominante* (EHPQAD) es una patología clínica y genética, en la cual se forman muchos quistes derivados de los conductos biliares, pero **sin** estar relacionados la a enfermedad poliquística renal. Esta EHPQAD ha sido asociada al gen *PRKCSH* codificador de una unidad beta de glucosidasa II, llamada hepato-cistina, y al gen *SEC63*, que codifica a la proteína del mismo nombre.

Aunque también se originan del árbol biliar, no se comunican con l y aún cuando son grandes la mayoría de los enfermos no se quejan. Se encuentran más en mujeres, y tienden a crecer durante el embarazo. Rara vez se detectan en niños pero el 20% de ellos se hacen evidentes en la tercera década de la vida. Sus complicaciones, son por efectos de masa, además de hemorragia o ruptura.

El manejo debe ser de acuerdo a cada caso, algunos no requieren más que observación y otros trasplante de hígado. Entre ambos extremos se encuentra la fenestración, hepatectomía parcial y manejo agresivo de la infección.

Los *quistes de colédoco* se presentan en 1 por cada 15,000 nacidos vivos en países occidentales, pero en el Japón llega a ser de *1 por cada 1,000* nacidos vivos; siempre ha predominado en mujeres (4:1) sin importar la raza. El 30% se detectan durante el primer año de vida, el 50% entre uno y diez años de edad, y el 20% en la segunda década o después. Los más, se localizan en el conducto biliar común, pero la dilatación puede comprometer también algunas porciones intrahepáticas. Se han dividido en varios tipos de dilataciones, como son la del hepático común, la segmentaria de la porción distal y la fusiforme de toda la vía biliar extrahepática, además de otras menos comunes como los divertículos del colédoco, el coledococoele localizado prácticamente dentro de la pared duodenal, la dilatación quística de un conducto intrahepático o la más rara, que es el coledococoele intrahepático.

La pared del quiste, que puede tener un espesor de 0.2 a 10 mm, está compuesta de tejido fibroso denso, con algo de tejido muscular o elástico, pero a menudo sin recubrimiento epitelial. Su volumen puede variar desde 5 ml hasta ¡más de tres litros! El hecho de que hasta en el 90% de los enfermos, se encuentran alteraciones anatómicas del sistema de drenaje bilio-pancreático, compartiendo un canal común largo antes de vaciarse en el duodeno, puede ocasionar el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el conducto biliar, lo que ha hecho pensar en que ello genera colangitis química y en consecuencia debilitamiento de la pared del colédoco con lo que se podrían incrementar sus posibilidades de dilatarse. Otras teorías atribuyen su origen a mecanismos tales como la debilidad congénita de la pared muscular, inflamación congénita, obstrucción valvular en el ámpula de Vater o proliferación exagerada de células epiteliales en el colédoco primitivo, lo que ocasionaría su dilatación al momento de la canalización.

Después de la atresia biliar, en el periodo neonatal, es la causa más frecuente de ictericia obstructiva. De no diagnosticarse oportunamente, se origina cirrosis biliar e hipertensión portal. El propio quiste al comprimir a la porta puede ser causa de hipertensión prehepática; también llegan a cursar con absceso hepático, litiasis y adenocarcinoma de la pared o de la vesícula biliar. La presentación clínica típica es ictericia, dolor abdominal y una masa en el hipocondrio derecho, aunque esto sólo ocurre entre el 20% y el 50% de los pacientes. El coledococoele llega a obstruir el drenaje biliar.

El manejo es la extirpación de **todo** el quiste, reestableciéndose el drenaje biliar, habitualmente por medio de colédoco-yeyunostomía; en ocasiones se hace necesaria la lobectomía y hasta el trasplante hepático. Se insiste, se ha reportado colangiocarcinoma en uno de cada cuatro pacientes con enfermedad quística residual, por lo que la resección total es indispensable.

El *complejo de von Meyenburg*, se caracteriza por la presencia de muchos hamartomas benignos en los canales biliares e incluye lesiones quísticas con fibrosis hepática congénita, que es la causa de las malformaciones de la placa ductal. Es rara y uno de sus efectos indeseables es el que se tiende a confundir por

su apariencia con enfermedad hepática maligna. Se les identifica entre el 0.6% y el 5-6% de los casos de autopsia.

La *atresia de las vías biliares* o simplemente atresia biliar, se presenta de entre 1 en 8000 a 1 en 14,000 nacidos vivos y es un problema del que a pesar de muchas elucubraciones, aún no se conocen en detalle sus mecanismos patogénicos. Es la principal causa de *colestasis neonatal* (40%).

Entre las teorías que se han y siguen explorando para poder entender el mecanismo básico que ocasiona ésta, literalmente devastadora enfermedad, se encuentran las que le atribuyen a morfogénesis deficiente, infección viral, factores inmunológicos, exposición ambiental e incluso vasculopatías hepáticas. En consecuencia, cualquier tratamiento, hasta el momento, ha sido diseñado para combatir las complicaciones de la enfermedad no para corregir o prevenir específicamente su causa.

La larga historia de éste problema, está escrita con ideas innovadoras en su tiempo, propuestas de opciones terapéuticas supuestamente prometedoras, así como intentos frustrados de curación.

Histológicamente, se caracteriza por la ausencia de vías biliares extrahepáticas, proliferación de las intrahepáticas menores, fibrosis periportal y algunas células gigantes multinucleadas. En la mayoría de los casos (75%-85%), la atresia es completa, en el resto pueden estar permeables la vesícula y el cístico, pero en ocasiones sólo tiene luz la primera.

Aunque en la mayoría de los bebés es una patología aislada, existe un subgrupo en el cual se detectan otras anormalidades viscerales y vasculares, lo que indica, por lo menos en esos casos, una patogénesis compartida. Actualmente se le considera un componente del síndrome poliesplénico y se ha asociado además a poliesplenía, hígado central, *situs inversus*, quiste de colédoco, porta preduodenal, continuación de la cava inferior con la ácigos, hernia del diafragma e hidronefrosis.

El primer reto del neonatólogo, es diferenciar a la ictericia del recién nacido, de la ocasionada por atresia biliar. Es indispensable, que de prolongarse un cuadro de colestasis clínica por dos semanas, el bebé se envíe a estudios de imagen como son el US, colangiografía con RNM y gamagrafía hepato-biliar. Las biopsias hepáticas para excluir otras enfermedades suelen ser de ayuda; la colangio-pancreatografía retrógrada da una idea muy clara del árbol biliar. La urgencia radica en el hecho demostrado de que de no ser asegurado el drenaje biliar antes de que se presente cirrosis biliar, el pronóstico se vuelve muy malo. El manejo quirúrgico está encaminado al drenaje del árbol biliar, actualmente el procedimiento más empleado es el procedimiento de Kasai, que consiste en anastomosar un segmento intestinal a la zona fibrosa del hilio hepático (porta hepatis) disecada ampliamente más allá de las ramas de la porta con el objeto de abrir tantos canalículos biliares como sea posible y permitirles que literalmente "lloren bilis" hacia el asa intestinal desfuncionalizada. El éxito del procedimiento, está en proporción inversa a la edad del paciente; en menores de 2 meses, se logra un buen drenaje en el 90% de los casos, entre los dos y tres meses en el 50% y después de los 90 días, por la presencia de cirrosis, menos del 20%. En los pacientes mayores, se requiere trasplante hepático ya que inevitablemente

evolucionan a enfermedad hepática terminal. Los constantes cuadros de colangitis también ensombrecen el pronóstico.

Todo cirujano experimentado en el manejo de las vías biliares, ha tenido la oportunidad de encontrar muchas variantes anatómicas, como implantes bajos del cístico, o vesículas biliares dobles, intrahepáticas o con morfología variable. Realmente no son anomalías, pero en ocasiones sí son un dolor de cabeza y motivo de preocupación, sobre todo ante el riesgo de lesionar a la vía biliar principal. La experiencia, la paciencia, y la técnica depurada, siempre darán buenos resultados en este tipo de situaciones. La incidencia de estas “aberraciones” anatómicas varía entre el 16% y el 31%, siendo más comunes los conductos accesorios del lóbulo derecho del hígado, que drenan hacia el conducto hepático derecho, con alteraciones del cístico y rara vez a la vesícula biliar. Igualmente se han descrito conductos hepáticos que abren directamente al duodeno, e incluso alguno que lo hace al estómago. De hecho, en la anatomía de las vías biliares, lo único constante es la variabilidad.

El *páncreas* (Gr. *pankreas* de *pan* = todo + *kreas* = carne) *dividido* (divisum), es el resultado de la falla de la fusión, por ahí de la séptima semana, de los conductos pancreáticos dorsal y ventral, ocasionando que el conducto dorsal sea el que drene el cuerpo y la cola del páncreas a través del conducto accesorio de Santorini, dejando casi como un vestigio al de Wirsung que drenará únicamente entre el 2% y el 20% de la masa glandular. La falta de fusión puede ser *total*, siendo independientes uno del otro, o *incompleta*, en la cual se comunican por una rama pequeña o conservar alguna comunicación, pero con dominio del conducto dorsal. Algunos grupos sostienen que el vaciado inadecuado de la porción dorsal se asocia a más cuadros de pancreatitis, por la elevación de la presión ductal lo que también se aplicaría al páncreas ventral, sin embargo, otros consideran que las estadísticas actuales no lo corroboran. El manejo quirúrgico, además de la colecistectomía debe ir orientado a mejorar el drenaje de ambas papilas, por medio de la esfíntero-plastia y en su caso septoplastia.

El *páncreas anular* resulta de la falla en la rotación del primordio ventral con el duodeno, por ahí de la séptima semana de vida embrionaria, por lo que una banda de parénquima pancreático termina rodeando total o parcialmente a la segunda porción del duodeno cerca de la papila; sin embargo, aún no existe una explicación del todo satisfactoria acerca de su patogénesis. Es una anomalía rara presentándose en 1 de 7000 a 1 en 20,000 autopsias o a 1 en 1,000 pancreatografías retrógradas endoscópicas. Se ha descrito alguna presentación familiar, predominando en mujeres, lo que sugiere un factor hereditario autosómico recesivo influido por el sexo. Los síntomas de obstrucción duodenal se suelen presentar con vómitos desde la niñez, los cuales tendrán bilis si la obstrucción está por debajo de la desembocadura del ampulla; casi el 50% de todos los casos se manifiestan precisamente en la niñez. A menudo se asocia con otras anomalías como síndrome de Down, defectos cardiacos, fístula traqueo-esofágica, divertículo de Meckel y ano imperforado. Se ha descrito pancreatitis circunscrita al páncreas anular y la cabeza adyacente, quizá motivada por la insuficiencia del conducto para drenar al segmento anormal, respetándose el cuerpo y la cola, Frecuentemente el diagnóstico se efectúa hasta la edad adulta,

al estudiar a pacientes con dolor abdominal, obstrucción al vaciamiento gástrico y úlcera duodenal asociada a tejido pancreático intramural. Hay casos reportados de carcinoma en este anillo. El diagnóstico se confirma por medio de RX; en los niños que demuestra el signo de la doble burbuja. Ante la sospecha, siempre hay que incluir, duodenoscopia, US transduodenal, colangio-pancreatografía retrógrada y en menor proporción por la TAC y la RNM. El manejo es quirúrgico, pero NUNCA intentando seccionar la banda, ya que esto ocasiona fistula biliar. Se puede efectuar duodeno-duodenostomía o pancreático-duodenectomía.

En pocos casos, existe agenesia del primordio pancreático dorsal, ocasionando que el páncreas sea *congénitamente corto*, lo que suele ser una ocurrencia aislada o componente del síndrome de poliesplenia, en el cual sólo se encuentra la cabeza, estando ausentes el cuerpo y la cola, lo que hace que estos enfermos tengan más posibilidad de presentar diabetes, ya que los islotes predominan precisamente en los segmentos faltantes.

Se define como *tejido pancreático aberrante o ectópico* a cualquier foco de tejido pancreático normal que no tiene continuidad anatómica ni vascular con el órgano principal. Se piensa que es una ocurrencia frecuente (1%-13%) en casos de autopsia, pero casi nunca se manifiesta clínicamente. Es el antro gástrico, el sitio en donde se localiza más este tejido ectópico, seguido del duodeno, el yeyuno y el íleon, particularmente si hay un divertículo de Meckel; también se le ha descrito en el hígado, bazo, vías biliares, mesenterio y ombligo. Generalmente se le localiza submucoso pero algunos están en la muscularis o la serosa. Está sujeto a los mismos cambios que el tejido normal, sobre todo degeneración quística, cáncer y hasta "pancreatitis ectópica". La manifestación clínica más común se da por su efecto de masa, que puede ocasionar obstrucción o invaginación intestinal. Lógicamente tiene función exócrina por lo que requiere de un conductillo para su drenaje y puede ocasionar una ulceración por la acción del jugo pancreático. En menor proporción, se identifican islotes.

La *agenesia pancreática* es muy rara y no sólo se manifiesta por mala-absorción intestinal y diabetes, sino que existe retardo en el crecimiento fetal, lo que seguramente se debe a que la insulina juega un papel importante como factor de crecimiento intrauterino. Puede darse como un problema monogénico, aunque poco se sabe del asunto.

Los *quistes pancreáticos congénitos únicos*, son muy raros, predominan en las mujeres y se localizan más en el cuerpo y la cola; generalmente son unilobulados, con paredes delgadas y rara vez tienen comunicación con algún conducto. Generalmente se presentan como una masa asintomática, aunque llegan a ocasionar ictericia y trastornos digestivos por compresión. Se asocia a otras anomalías congénitas como polidactilia, riñones poliquisticos, malformaciones ano-rectales y síndrome de distrofia asfíxica torácica.

El páncreas, no se escapa en la *enfermedad de von Hippel-Lindau* que es un defecto hereditario asociado a quistes en el parénquima de diversos órganos, que se presentan ya sea como lesión única o múltiple, lo que también sucede cuando se asocia a *enfermedad renal poliquistica*. En la mayoría de los quistes por duplicación

se encuentra tejido gástrico y desde luego pancreático y como cosa curiosa, alguno de ellos se ha descrito “secuestrado” dentro de la glándula principal.

En el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el páncreas está hipertrofiado, en el de Shwachman-Diamond, el tejido pancreático, se encuentra reemplazado por un infiltrado difuso de grasa que es muy típico de la enfermedad y en el de Pearson, existe disfunción exócrina.

Defectos congénitos del bazo.

El bazo (L. *badius* = rojizo), además de ser el responsable de la hematogénesis fetal, participa activamente en la prevención de infecciones y sepsis bacteriana. Funciona como un filtro endotelial diseñado para sacar de la circulación a las bacterias y algunos cuerpos extraños, lo que se realiza por medio de la fagocitosis y la producción de opsoninas no específicas entre las que se encuentran la properidna y la tuftsina; los fagocitos de los sinusoides de la pulpa roja, se encargan de atrapar a las plaquetas y a los eritrocitos viejos deformes o mal funcionantes. Una de sus funciones inmunes más importantes, es la respuesta contra partículas antigénicas circulantes en la sangre. Las *células retículo-endoteliales esplénicas* son **indispensables** para eliminar a los microorganismos del torrente sanguíneo, e igualmente proporciona por medio de IgM, la respuesta primaria más efectiva contra las bacterias encapsuladas entre las que se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, microorganismos entéricos Gram-. *Capnocytophaga canimorsus* y protozoarios de la especie babesia. Otra acción es la remoción de algunas estructuras de los eritrocitos como serían los gránulos de hierro, *sin* destruir a las células hemáticas, permitiendo su regreso a la circulación, acción muy típica y clásica del bazo, que de no hacerse, se manifiesta en los eritrocitos de la sangre periférica en los llamados cuerpos de Howell-Jolly que son remanentes nucleares de cromatina, (micronúcleos) y los de Heinz que son subunidades de globina o precipitaciones de hemoglobina. Actualmente, mediante la citología de flujo, en posible incluso enumerar los micronúcleos para evaluar la función esplénica después de la esplenectomía parcial en niños con esferocitosis hereditaria.

Se entiende por *asplenia*, la ausencia de bazo, siendo la principal causa la remoción quirúrgica y sólo rara vez la agenesia, la cual puede ser aislada o ser componente de algún síndrome, los cuales en su mayor parte se asocian a malformaciones cardiovasculares y a defectos por heterotaxia (mala rotación visceral) como el síndrome de Ivemark (1925-) en el que también se engloban algunos casos de aplasia pancreática, los que pueden y deben ser diagnosticados in utero. Ocasionalmente se llega a relacionar con la atresia de las vías biliares.

Existen casos de asplenia sin problemas cardiacos y a veces el diagnóstico se retrasa, hasta que se empieza a buscar una explicación a cuadros infecciosos de repetición. Algunos de estos individuos son portadores de *situs inversus*. No deja de ser un hallazgo en cadáveres de sujetos tanto adultos como menores de edad, que murieron por sepsis por organismos encapsulados. En aquellos casos, sometidos a estudios de imagen en los que no exista certeza sobre la presencia del

bazo, invariablemente se deberán buscar en muestras de sangre periférica, los ya mencionados cuerpos de Howell-Jolly.

El manejo para los pacientes asplénicos, sean congénitos o posquirúrgicos gira alrededor de tres ejes que se complementan entre sí: profilaxis con antibióticos, inmunización contra bacterias encapsuladas y educación.

La *pol-esplenía* se asocia a dextrocardia, vena cava superior bilateral, ambos pulmones bilobulares y algunas lesiones cardíacas; incluso se integra como un síndrome en casos de atresia biliar. El tejido esplénico, en estos casos, está apelonado en entre 2 y 9 masas, siendo el origen del problema la falta de fusión entre ellas. No parece existir un incremento en el riesgo de infecciones, ni se detectan cuerpos de Howell-Jolly.

Aproximadamente, entre el 10% y el 30% de la población, tienen uno o múltiples *bazos accesorios* a los que se les conoce también como esplenículos (Gr. *splēn*), que pueden estar conectados o separados totalmente de la glándula esplénica; también se les ha denominado lienes (L. *lien* = bazo) accesorios. La mayoría se ubican cerca del hilio y en consecuencia sus vecinos inmediatos son los vasos esplénicos, otros están detrás de la cola del páncreas, y los menos se pueden localizar en el epiplón mayor, mesocolon, pelvis o los ligamentos del propio bazo. En sí mismos no generan problema, pero si lo constituyen en los casos en los que se indica esplenectomía por algún padecimiento sistémico, lo que puede resultar en falla del tratamiento, ya que se trata de tejido es funcional.

Los *quistes congénitos* pueden ser varios y son subcapsulares. Tienen un recubrimiento de células cuboidales y contienen líquido seroso. Se piensa que se originan de remanentes embrionarios.

Enfermedades del ombligo y la pared abdominal.

Ombligo.

El mejor manejo del cordón, es dejar secar al muñón umbilical, sin aplicar soluciones o alcohol. Haciéndolo así, la autonecrosis se da dos días más rápido que si se manipula, siendo el tiempo promedio normal de máximo 10 días (habitual entre 6 y 8) después del nacimiento, la no separación oportuna se deben considerar como anormal. Entre las causas que interfieren con el desprendimiento del cordón, se encuentran onfalitis, persistencia del uraco o una deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL), que es un problema sistémico caracterizado por la defectuosa función leucocitaria, en la cual se retarda el desprendimiento del cordón y se detecta onfalitis.

Las enfermedades del ombligo, además de las congénitas ya mencionadas, pueden ser de origen inflamatorio, fistuloso, neoplásico y misceláneo.

Las *enfermedades infamatorias del ombligo*, suelen ser la infección del muñón del cordón, granulomas, dermatitis y quiste pilonidal.

La *onfalitis* se ocasiona por mala higiene o por contaminación nosocomial. La primera herida de todos los seres humanos (y de todos los animales placentarios), es la superficie cruenta de su cordón umbilical. Esa lesión “universal” se puede infectar y las bacterias, se llegan a extender hacia el tejido subcutáneo ocasionando fascitis necrosante y de afectar al tejido muscular, a termina en mio-necrosis de

la pared. También se llega a extender hacia la vena porta. En los últimos años, se ha hecho común la infección asociada a la introducción de catéteres en los vasos umbilicales.

Los patógenos más comunes, son el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterococos y algunos bastones Gram(-); las acción bacteriana en el ombligo se presentan los datos típicos de la infección y el bebé cursa con fiebre; requiere manejo urgente con antibióticos. También es una vía de entrada para *Clostridium tetani*, lo que puede desencadenar tétanos neonatal en los productos de madres no vacunadas.

El *granuloma* umbilical está formado por tejido de granulación en la cicatriz umbilical, que aparece después de que se desprendió el cordón. En vez de sanar y cubrirse con piel, persiste un tejido rojo brillante, con una superficie granular que produce algo de moco, que de no tratarse sigue exudando lo que genera irritación en el recién nacido. Se llega a dar en 1 de cada 500 nacidos vivos y hasta la fecha no se conoce su causa, aunque es probable que la infección juegue algún papel. Evidentemente tiene que ver en la forma como sana el tejido después de que se cae el cordón y podría deberse a mal manejo de parte de la madre (o el padre). No hay que olvidar, que en ocasiones llega a ser parecido a una fistula del uraco o del conducto onfalomesentérico, con los que debe hacerse el diagnóstico diferencial. El manejo, es a base de la aplicación de nitrato de plata, recordando que no duele, porque ese tejido no tiene nervios. También se puede emplear nitrógeno líquido o amarrar su base con un hilo.

El *pólipo* no se resuelve de esta forma, ya que aunque desaparezca con las aplicaciones de nitrato de plata, suele recurrir unos días después, por lo que debe researse quirúrgicamente y enviarle a estudio histopatológico, que de demostrar mucosa intestinal o vesical obliga a la resección quirúrgica de estos, que son remanentes embrionarios.

Las *dermatitis del ombligo y su periferia*, son por demás comunes en todos los grupos de edad. En los menores pueden ser la consecuencia de la descarga permanente de una fistula. En los adultos mayores, sobre todo en los que viven solos y no se pueden asear adecuadamente, suelen estar ocasionadas por hongos o parásitos (escabiasis). Las dermatitis por contacto son frecuentes, como lo es la que ocasionan las hebillas que contienen níquel o la actualmente popular perforación para colocar un arete.

Quistes pilonidales, ya fueron descritos con anterioridad; su localización umbilical es rara, ¡pero existe!; se deben extirpar.

El *onfalito (cálculo umbilical)*, no es un hallazgo inusual. La piel de la zona se descama y si no asear, se va acumulando en el fondo, el que generalmente no se autoexplora (¿usted lo hace?). Al paso del tiempo, la piel se inflama y no es raro que “manche” de vez en cuando con un poco de sangre. Cuando se efectúa el lavado de la pared abdominal, la cicatriz umbilical merece particular atención y en cuando se les encuentran, deben removerse, no es raro que al momento de hacerlo, se llegue a percibir mal olor, lo que nos habla del largo tiempo que ha tenido la región sin un aseo adecuado. Podría ser fuente de contaminación bacteriana para las heridas abdominales.

Ya se mencionaron algunos aspectos de las *fistulas umbilicales* por persistencia de estructuras fetales. El ombligo es una *cicatriz abdominal* y no debe llamar la atención que como en otras, se abran en ella, un trayecto fistuloso proveniente de alguna colección purulenta o una víscera inflamada, lo que por más raro que lo sea hoy en día, debido a la más oportuna atención de los enfermos, no significa que el mecanismo de su aparición no siga vigente y que de vez en cuando se presente un caso. Cuando las defensas del enfermo son efectivas, la infección se contiene, forma un absceso y poco después el pus busca su drenaje a través de un punto débil como lo es en éste caso el ombligo. El ejemplo típico, aunque no frecuente son las fistulas colecisto-cutáneas que, hasta en el 27%, se dan en el ombligo, no sólo manifestándose por escape de bilis, sino incluso de algún cálculo. También hay algunos reportes de drenaje purulento, por ejemplo, como consecuencia de osteomielitis del isquion o del pus alrededor de una gasa olvidada en la pelvis.

Las *neoplasias umbilicales*, como en otros sitios, pueden ser benignas y malignas. Las benignas habitualmente son pólipos, adenomas o tumor de frambuesa, los que la mayoría de las veces no son tumores sino remanentes de los multicitados vestigios embrionarios, su apariencia obedece a la eversión de su mucosa. Deben researse y las piezas, sin excusa, deben ser enviados a estudio histopatológico ya que el diagnóstico está en la identificación del epitelio y en consecuencia, de ello dependerá el manejo integral. A la endometriosis, aunque no muy frecuente, siempre hay que tenerla en cuenta y como en otras localizaciones, se caracteriza, además de su típica apariencia, por la hemorragia y aumento de volumen durante la menstruación.

También se llegan a encontrar angiomas y quistes dermoides.

Las *neoplasias umbilicales malignas*, salvo el muy inusual originado por algún anexo cutáneo y los provenientes de los vestigios embrionarios, habitualmente son metastásicas, pudiendo llegar a esta zona a través del ligamento redondo, o bien por vía hematógena, linfática y contigüidad, o incluso ser “iatrogénicas” como sería el caso de un paciente con carcinomatosis peritoneal, en que se hace un sembrado inadvertido, durante laparoscopia o la reparación de una hernia umbilical. En la literatura quirúrgica de los países sajones, a éstas lesiones se les llama desde 1854, “*nódulo de la hermana Joseph*”, quien fuera instrumentista del Dr. Guillermo Mayo (1819-1911), fundador de la Clínica del mismo nombre. De ella se dice que señaló en la sala de operaciones, la coincidencia de que en casi en todos los enfermos con esa lesión y sin importar su género, se encontraba durante la laparotomía cáncer abdominal diseminado.

Generalmente son masas pequeñas, firmes, irregulares, a menudo ulceradas, asociándose con frecuencia a induración periférica, hemorragia manchada purulenta, mal olor e infección secundaria. Las lesiones primarias, en ocasiones no se llegan a identificar, pero otras se ubican en aparato genitourinario, gastrointestinal, o ginecológico. Algunos autores sugieren, que basta con el mero diagnóstico de la lesión umbilical maligna, para iniciar de inmediato quimioterapia. El pronóstico es malo; la sobrevida promedio no es mayor de 11 meses, después del diagnóstico.

Entre los *misceláneos*, se incluye a la hemorragia del cordón umbilical y a las complicaciones resultantes del abordaje de vasos umbilicales. Ambas en si no se

deben a patología umbilical, las primeras suelen reflejar problemas de coagulación y las segundas complicaciones técnicas del cateterismo vascular.

La hemorragia *del cordón* puede darse por causas relativamente simples, como una ligadura deficiente o un traumatismo, sin embargo en ocasiones llega a manifestar alguna falla que impide la formación del trombo.

Actualmente, la llamada anteriormente “hemorragia clásica del recién nacido” que se solía presentar al nacimiento y hasta las dos semanas de edad, ha dejado de ser un problema debido a la administración profiláctica de vitamina K por vía oral o parenteral. Otros problemas de hemostasia como la trombostenia de Glanzmann casi no ocasiona síntomas en el recién nacido y la enfermedad de von Willebrand no se expresa debido a la típica elevación del FvW, ocasionada por el trauma del nacimiento; cosa semejante sucede con los hemofílicos. Sin embargo, la insuficiencia de factor XIII si es una causa reconocida de hemorragia umbilical, aunque desde luego las otras también llegan a darse, así como a ocasionarla una anomalía del fibrinógeno. Desgraciadamente, es más frecuente la hemorragia cerebral en estos casos y en consecuencia el pronóstico se complica. Otras causas que deben sospecharse, son la septicemia o la infección de la herida.

La *canulación de los vasos umbilicales* es entre otras vías de abordaje, una forma de colocar catéteres centrales en los neonatos graves, lo que es sin duda uno de los procedimientos más invasores al que se ven sometidos estos menores. Se emplean para monitorización, toma de muestras e infusión de medicamentos y líquidos. El cordón umbilical es un sitio accesible para canular la vena y una arteria, incluso ambas al mismo tiempo. Desde luego ocasionan los mismos problemas que los que se colocan por otras vías, pero sus implicaciones tienen ciertas peculiaridades.

La *sepsis* relacionada al catéter venoso es la complicación más común en los bebés, en los que llega a ocasionar trombosis de la porta, lo que es una causa frecuente no sólo de hipertensión portal sino de atrofia del lóbulo izquierdo del hígado.

La colocación de catéteres arteriales en los vasos umbilicales, tiene riesgos particulares. Las puntas del catéter pueden quedar hacia arriba a la altura de T 6 y T8, justo por encima del tronco celiaco o hacia abajo, colocándose a nivel de L 3 o 4, justo por encima de la bifurcación aórtica. Los que se dirigen hacia arriba, probablemente tengan menos complicaciones, pero hay que tener cuidado con ciertas cosas, como el hecho de que una rápida infusión de glucosa puede ocasionar hipoglucemia, porque esta carga llega súbitamente al tronco celiaco y a la mesentérica superior. Hacia abajo, también llega a haber complicaciones en las arterias femorales, glúteas o renales. Por ejemplo se han descrito varios casos de necrosis glúteo-perineal, lo que se asocia con parálisis del nervio ciático secundaria a trombosis de la arteria glútea inferior. Esto llega a suceder, incluso sin mediar la administración de medicamentos irritantes o estar mal colocado. También se sabe que se puede generar el *síndrome de la arteria espinal anterior*, que se caracteriza por paraplegia irreversible ocasionada por infarto de la médula espinal lo que se puede deber, entre otras causas, a que el catéter ocasiona vasoespasmo o tromboembolismo de la arteria de Adamkiewicz (1850-1900), tributaria precisamente de la arteria espinal anterior. Además de las manifestaciones neurológicas, genera al signo de

Beevor (1854-1908) en el que precisamente, por la parálisis inferior de los músculos rectos anteriores del abdomen, el ombligo se eleva cuando el paciente trata de sentarse o elevar la cabeza, lo que se explica, porque la mitad inferior paralizada al no poder contraerse, hace que predominen las fibras superiores, desplazándose la cicatriz umbilical hacia arriba.

También se llega a producir tromboembolismo de la aorta y las renales, mesentéricas, iliacas, etc. Se caracterizan por signos evidentes de isquemia, como extremidades frías, ausencia de pulsos, falla renal, etc. aunque en ocasiones es asintomático, algunas series han demostrado que hasta el 32% de estos niños, presentan, al momento de retirar el catéter, evidencia por US de trombos aórticos. Si bien es cierto que más del 50% de los trombos ya han desaparecido al momento de dar de alta al pequeño, existen consecuencias tardías, incluso varios años después, como hipertensión, alteraciones de la función renal, problemas en el crecimiento de las extremidades, aneurismas aórticos e incluso coartación adquirida de la aorta.

Pared abdominal.

La *pared abdominal* es extraordinariamente importante para el cirujano general quien consume mucho de su tiempo quirúrgico para reconstruirla. Actualmente las técnicas de invasión mínima han hecho posible que cada día se lesione menos, pero obliga a los operadores, a un conocimiento íntimo de la anatomía, para evitar lesionar estructuras importantes. Al igual que en la pared torácica, se encuentran lesiones de su recubrimiento cutáneo, existe patología muscular y conocemos enfermedades del peritoneo.

El abdomen es un *compartimiento*, como lo es el cráneo o los limitados por las fascias que rodean a los músculos de las extremidades. Todos esos “reservorios”, mientras no se rebase su capacidad de acomodo, pueden acumular a su contenido conforme aumenta su volumen distribuyéndose sin problema, siempre y cuando no se rebasen sus capacidades. Lógicamente las características anatómicas de cada uno varían, pero cuando la presión dentro de ellos va más allá de lo normal, se genera un estado patológico denominado *síndrome compartamental*.

Entre los compartimientos corporales, hay desde los que casi no tienen posibilidad de aumentar su volumen o “estirarse”, como lo es el cráneo, hasta aquellos que se pueden ir adaptando, como el abdomen, cuya cavidad tiene un volumen relativamente mayor que el de su contenido. La presión crítica en todos los compartimientos son los 25 mm Hg. De llegar a esa presión, existen dos recursos compensatorios: o se expande el compartimiento o se reduce el volumen. De no hacerse se empiezan a generar problemas muy serios.

La mayoría de las veces, de no resolverse, existirá isquemia y daño a los tejidos blandos, lo que ocasiona edema con incremento de la presión sobre ellos, lo que a su vez disminuye la perfusión capilar, a grado tal, que se alcanzan presiones de oclusión, y con ello más isquemia con edema, situación que se repite hasta que el tejido muere. En general tiende a darse este fenómeno, en los compartimientos que no se pueden distender lo suficiente para dar acomodo a los nuevos volúmenes. En sentido contrario, rara vez se presentan en aquellos con capacidad de hacerlo.

El “compartimiento” llamado cavidad abdominal, tiene una presión normal de <5 a 7 mmHg determinada, habitualmente, mediante un catéter intravesical. Cualquier aumento por arriba de 12 mmHg, se considera como hipertensión abdominal y el incremento a partir de ésta cifra, puede ocasionar el llamado *síndrome del compartimiento abdominal* (SCA), al que se le ha clasificado en grados, que van desde el uno con 12 a 15 mmHg hasta el cuatro con >25 mmHg. Pueden ser crónicos, agudos e hiperagudos. No deben considerarse exclusivamente como resultado de una patología quirúrgica, ya que cada día se identifica más entre pacientes que padecen problemas médicos graves, cuya resucitación es tan vigorosa, que ocasiona ascitis rápida y progresiva, además de edema visceral.

En el SCA, a pesar de existir normo volemia, se disminuye el gasto cardíaco, incrementándose las presiones venosa y pulmonar en cuña. Por sus efectos sobre el sistema pulmonar, se genera aumento de Pco₂, disminución de Po₂ y un marcado incremento en la presión inspiratoria. Varias son las causas de la insuficiencia renal aguda (IRA), incluyéndose entre ellas, la compresión del parénquima y de las venas renales, así como la disminución del gasto cardíaco

Dependiendo de su etiología, el SCA se clasifica en primario, secundario y recurrente.

El *primario*, está relacionado con heridas o enfermedades (infecciones o isquemia) dentro del espacio peritoneal; a menudo se requiere manejo quirúrgico o con radiología intervencionista. Entre las patologías que le ocasionan se incluyen el aneurisma de la aorta, hemorragia de vísceras macizas, pancreatitis, isquemia intestinal, trasplante hepático, trauma severo, etc.

El *secundario*, en general está relacionado con alteraciones extraintestinales, muchas veces no quirúrgicas, que requieren, como ya se dijo, grandes cantidades de cristaloides o coloides para el manejo de sepsis, choque o insuficiencia hepática fulminante.

El *recurrente* es el que reaparece después del manejo quirúrgico o médico de alguno de los dos anteriores. Generalmente se le relaciona a nueva hemorragia o edema visceral, pero también puede ser el resultado del reacúmulo de líquido de ascitis después de su drenaje hacia el exterior.

De lo anterior queda claro, que este SCA, puede ser el producto de la pérdida súbita del volumen circulante, frecuentemente por hemorragia, lo que ocasiona hipoperfusión que es el componente isquémico de la lesión tisular. A medida que se prolonga la acidosis del choque, se presenta hipotermia y coagulopatía. Existe hipo perfusión esplácnica, lo que desencadena acidosis de la mucosa intestinal, edema e isquemia hepática. El edema intestinal se exagera durante la reperfusión secundaria a la resucitación adecuada, algo que es familiar para el cirujano, quien literalmente “lo ve aumentar” en la sala de operaciones en el edema de las asas de intestino, a las que le cuesta trabajo introducir a la cavidad. La isquemia intestinal y muscular, activa de manera exagerada al sistema inmune, lo que ocasiona daño en prácticamente todos los órganos vitales, sobre todo el pulmón, que presenta los datos de la ya descrita lesión pulmonar aguda. El edema de las asas intestinales genera aumento de la presión intraabdominal, lo que perpetúa el ciclo de a +isquemia+edema+acidosis. De no tratarse termina en falla orgánica

múltiple y muerte. El manejo de este SCA, al igual que todos los demás síndromes de ésta naturaleza, debe ser el drenaje, lo que se hace, en este caso, por medio de la laparotomía urgente para descompresión. Actualmente, hay tendencia incluso hacia la profilaxis, de tal manera que se considera que hay que dejar abierta (o abrirle en casos médicos), la cavidad peritoneal de pacientes con hemorragia masiva, que requirió múltiples transfusiones de sangre y soluciones o con lesiones graves del contenido, como es el caso de sujetos con trauma complejo. Sin duda, esto es mucho más seguro, que experimentar lo grave del SCA. Desde luego, ésta conducta no está exenta de complicaciones y el cirujano deberá estar atento a la prevención y en su caso al manejo oportuno y preciso.

También, con el objeto de reducir los casos de SCA, se ha introducido el concepto, de un manejo inicial de urgencia para “*control de daños*”, como es la hemorragia exanguinante, seguido, horas después, una vez que el paciente está estable, de la reparación definitiva de las estructuras dañadas.

La experiencia con éstas técnicas, ha puesto en evidencia, todas las funciones de la pared abdominal y lo que resulta de una falla verdadera de ellas. El abdomen abierto, presenta problemas agudos y crónicos. Una de las complicaciones más serias en el periodo inmediato, son las fistulas intestinales, aunque claro está, algunas son consecuencia del trauma que exigió reparación, pero otras se ocasionan porque las asas quedaron expuestas al aire, generándose **no** una fístula “entero cutánea” sino más bien “entero atmosférica” a través del tejido de granulación que se forma sobre ellas. La experiencia de algunos grupos, sugiere que hay que evitar a toda costa que estén sin cubierta cutánea por más de 18 días. Esto también evita la pérdida de proteínas a través de la herida, como sucede en lesiones en las que se pierden las capas cutáneas. De hecho, no es equivocado considerar a estas lesiones, como quemaduras de tercer grado, las que como es bien sabido tienen un costo catabólico enorme. Una alternativa temporal es cerrar el defecto ampliado de la pared con una cubierta plástica estéril suturada a la piel, es la llamada “bolsa de Bogotá”, que solo debe ser usada en tales casos y nunca en sepsia abdominal.

La retracción de la pared, por los bordes fasciales separados determina que esta “hernia ventral planeada”, crezca paulatinamente, estableciéndose una pérdida de dominio, lo que hace difícil la reparación definitiva. El primer paso es eliminar la exposición al aire mediante injertos cutáneos, seguido algunos meses después, de la reparación definitiva, recurriendo a material protésico o a colgajos.

Las *infecciones* de la pared abdominal, en su mayoría se relacionan con las incisiones quirúrgicas.

Hernias de la pared abdominal anterolateral
 “Ninguna enfermedad del cuerpo humano que pertenezca al campo del cirujano, como lo es la hernia o sus variedades, exige de él para su tratamiento, la mejor de las combinaciones: Conocimiento preciso de la anatomía y gran experiencia quirúrgica”

Cooper A. (1768-1841)

Las *hernias de la pared abdominal anterolateral*, son sin duda, una patología que no sólo produce molestias e impide en ocasiones la actividad laboral, sino que llega a poner en peligro la vida de los pacientes. Además de ser una bien reconocida causa de obstrucción del intestino, es tan común, que tiene un gran costo económico y social.

Existen dos variedades, las primarias adquiridas y las llamadas secundarias o ventrales en donde se incluyen a las recurrentes.

Por definición, las *primarias adquiridas*, son todas las que se presentan espontáneamente y **no están** relacionadas con alguna herida quirúrgica o traumática. Las *secundarias*, se consideran como complicación de la reconstrucción de la pared abdominal. Todas se pueden incluir dentro de la misma clasificación.

Su etiología se desconoce en detalle, pero deben influir factores genéticos, metabólicos, ambientales y de índole personal. El paso del tiempo genera cambios individuales, como el índice de masa corporal, los niveles de actividad, el estado inmune, la ingesta de medicamentos o la presencia de infecciones. Desgraciadamente algunos cirujanos, piensan que la *hernia es la enfermedad*, cuando en la realidad lo que el está viendo e intenta reparar, es la *consecuencia* de la misma.

Desde luego, dentro de las causas, el aumento de la presión intraabdominal es un componente lógico, sobre todo en pacientes por ejemplo con tos crónica, estreñimiento acentuado, dificultad para la micción o el embarazo. Si a esto se suma obesidad, tabaquismo, desnutrición e incluso el ejercicio extremo, se tienen razones más que suficientes para considerar una posible causa. Sin embargo, no todos los obesos que fuman y están estreñidos, tienen hernias, así como no están exentas de padecerlas inmunes las personas sin esos hábitos ni problemas funcionales.

Es lógico pensar, que también podría existir, por defectos en la matriz molecular intra y extracelular de los músculos, tendones y capas faciales, pérdida de la estructura tisular y la función en las zonas de carga. Existen ciertos padecimientos adquiridos en los que las hernias parecen ser más frecuentes. Entre ellas se incluye el "*latirismo*", ocasionado por la ingesta de harina o semillas del género *Latirus* (Gr. *lathyros* = arveja de pollo o almorta) que además de ocasionar problemas que en ocasiones son graves e incurables, como el daño neurológico, (neurolatirismo), vascular (angiolatirismo) y óseo (osteolatirismo), también puede producir lesiones en el tejido conectivo de la mayoría de los mamíferos, incluido el hombre, caracterizados por inhibición de la síntesis de colágena, lo que se traduce en flacidez de los planos faciales.

El *síndrome de Ehlers-Danlos*, es un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo que afecta a 1 en 5000 individuos. Se presenta con hipermotilidad articular, piel muy laxa y fragilidad del tejido conectivo, existiendo muchos subtipos en los que suelen añadir otras manifestaciones en los ojos, vasos sanguíneos, huesos, tejido periodontal, órganos internos y predispone a la aparición de hernias. También se conoce la asociación entre enfermedad aneurismática de los grandes vasos con las hernias, seguramente por la mala hidroxilación de la colágena típica de estos pacientes. Es muy probable que la actividad proteolítica por sobre-expresión de la metalo-proteasa de la matriz en los fibroblastos, juegue un papel aún no determinado,

Existen algunos estudios en biopsias de piel, tomadas de sitios distantes al sitio de la hernia, en donde se reportan formas de colágena inmadura, lo que refuerza la idea de que podría participar algún factor genético.

Existen diferentes formas de clasificar a las hernias.

La más descriptiva sin duda es la que les da nombre de acuerdo al *sitio* en donde se detectan, por ello las hay inguinales, umbilicales, femorales, de van der Spiegel (L. *Spigelius* 1578-1625 que le da nombre a la hernia semilunar), lumbares, del obturador, supravesicales, perineales y ciáticas. Algunas de estas variedades, son tan raras que se piensa poco en ellas, por lo que se retarda su tratamiento.

Ciertas de sus *características clínicas* permiten añadirle un “primer apellido”. Así, las hay reductibles, irreductibles, obstructivas, estranguladas, inflamadas y complicadas con perforación intestinal.

El *contenido* y su comportamiento, también las distingue y lógicamente podría ser el segundo apellido. Algunas, como las epigástricas tienen únicamente grasa preperitoneal. En otras, el saco se encuentra vacío al momento de la exploración, lo que hace evidente que el contenido se *reduce* espontáneamente, es decir sale y regresa casi siempre en el decúbito o por la aplicación de presión sobre ella, a menudo por el propio paciente quien “sabe como reintroducirla (¡plana en la mañana, bola en la tarde!). Frecuentemente contiene mesenterio y/o intestino delgado o grueso rara vez un apéndice epiploico, el apéndice cecal con o sin apendicitis o un divertículo de Meckel (de Littre o diverticular).

En ocasiones, la pared del intestino delgado está “pellizcada” en una porción de su circunferencia, variedad que también se le conoce como *parietal* o de Richter (1742-1812), lo que le confiere una característica peculiar, ya que se puede estrangular sin causar obstrucción intestinal. En otras, entra al saco la vejiga o un divertículo vesical y en mujeres, un anexo uterino con o sin ovario. Otras, contienen en la serosa siembras cancerosas, líquido de ascitis e incluso solución de diálisis peritoneal. Si se queda “salida”, pero el paciente la tolera y no se altera el tránsito intestinal, la hernia se cataloga como *encarcelada*. Cuando el paciente emplea un braguero apretado, se genera en los tejidos bastante inflamación; lo mismo sucede cuando se infectan dentro del saco el apéndice cecal o el divertículo de Meckel, por ello se les llama “*inflamadas*”.

Otra forma de clasificarles, es en *externas* e *internas*. Las primeras son las que se ven en la superficie corporal, las segundas obviamente no, porque están por dentro, y entre ellas se encuentran las paraduodenales, transmesentéricas y las que se introducen por un defecto en el epiplón mayor. Algunas internas son adquiridas como consecuencia de alguna intervención que dejó un hueco en el algún mesenterio.

Una complicación seria, es el *estrangulamiento* del contenido herniario. Este es un problema dinámico, en el que se detiene la irrigación del asa herniada. Inicialmente se *obstruye el tránsito* intestinal y por compresión del anillo, se detiene el retorno venoso del asa comprometida, lo que ocasiona que el intestino se ponga rojo, edematoso y despidiendo suero. En poco tiempo, se pone morado, hasta que llega el momento en el cual se interrumpe también la circulación arterial. Aparecen equimosis, el líquido se

torna rojizo y la gran congestión de la mucosa permite el escape de sangre hacia la luz del asa atrapada, la cual sigue aumentando de volumen. Se aprecian sobre la serosa, bandas de fibrina y la pared a estas alturas ya está flácida, se ve negra, es muy friable y ha perdido para entonces la capacidad de contener a las bacterias intestinales, que pasan hacia el saco, lo que obliga a considerar, contaminada a la herida quirúrgica. El mesenterio del asa afectada, también presenta edema, se distinguen petequias y además de la congestión venosa, dejan de pulsar las arterias. El siguiente paso, es la pérdida de la vitalidad de la pared. Al nivel del cuello, la gangrena se distingue por la huella grisácea que el anillo deja sobre el asa. En el borde antimesentérico, a la flacidez sigue la perforación. Para llegar a éste desenlace desafortunado, de no atenderse oportunamente, sólo tienen que pasar entre seis y ocho horas desde su inicio. Sin embargo, aún ante la apariencia más preocupante, a menos que ya exista un orificio intestinal, el cirujano debe ser paciente, colocando, delicadamente, una vez que ha sido liberada, al asa afectada entre compresas empapadas en agua tibia, efectuando irrigación continua, y asegurándose lógicamente que el agua no esté muy caliente. Muchas veces es sorprendente la recuperación, sobre todo si al momento de la exploración inicial, se distinguen algunos movimientos peristálticos sobre la zona de lesión. El médico, debe ser cauto al palpar hernias de este tipo antes de la intervención, sobre todo al intentar reducirlas con maniobras manuales, ya que de no hacerse cuidadosamente, además de los riesgos que despierta el dolor extremo, existe la posibilidad de ruptura iatrogénica.

En caso de estrangulamiento de un enterocele parcial, es decir de una hernia de Richter, el daño es idéntico, pero dado a que solo afecta una porción de la pared, no existe *obstrucción del intestino*, por lo menos, no de inicio, lo que a veces retrasa el tratamiento.

Cuando el epiplón mayor es el atrapado, la evolución es semejante, pero obviamente no hay compromiso intestinal, por lo que tarda más tiempo en infectarse. Al no haber problemas de tránsito y poca o ninguna molestia, puede evolucionar silenciosamente hacia la formación, por ejemplo, de un absceso escrotal.

Cuando se trata de una hernia “vieja” siempre reductible, que súbitamente se siente más dura de lo habitual y a la palpación se percibe una masa sólida que semeja encarcelamiento, el cirujano deberá pensar en la posibilidad de que se trate de un tumor metastático dentro del saco y en base a ello efectuar los estudios conducentes.

Las metas en el tratamiento de todas las enfermedades son muy claras: *aliviar los síntomas, curar la enfermedad y prevenir las secuelas*. En el caso que nos ocupa, lógicamente el objetivo primario es prevenir, paliar o resolver, todo aquello que incrementa repetitivamente la presión intraabdominal, como lo hace la tos crónica. Dado que el cirujano sólo puede ver los **resultados** de la enfermedad con la aparición de la hernia, se requiere un manejo que permita la restauración de las características físicas y anatómicas de la pared, lo que se determina durante la exploración quirúrgica, de ahí el dicho de Cooper “ . . . se requiere conocimiento anatómico y habilidad quirúrgica ”.

El manejo de todas las hernias, busca invariablemente, la reparación oportuna y adecuada para evitar el encarcelamiento y sus posibles consecuencias. Billroth

(1829-1894) señaló, en relación a esto: “*Si nosotros pudiésemos producir tejidos con la **densidad** y **resistencia** de la fascia y el tendón, se habría descubierto el secreto para la curación radical de la hernia*”.

Esto, no ha sucedido, sin embargo en esa búsqueda, se ha recurrido a prótesis (Gr. poniendo a) desde hace poco más de 100 años, cuando se empleó por primera vez el alambre de plata. En 1950 se introdujeron las prótesis de polipropileno. Actualmente se han desarrollado, los polímeros biocompatibles. Existen muchos diseños, algunos se popularizan y otros se esfuman, pero en general, se acepta que todos, una vez que se colocan, generan una serie de eventos por demás complejos.

Inmediatamente después de su implante, la prótesis absorbe proteínas y genera un coágulo alrededor de ella, que consiste de albúmina, fibrinógeno, plasminógeno, factores del complemento e inmunoglobulinas. Las plaquetas se adhieren a la proteína del coágulo y liberan sustancias químicas que “invitan” al sitio a donde se encuentran, además de a otras plaquetas, a polimorfo-nucleares fibroblastos, fibras de músculo liso y macrófagos, Mediante una multitud de factores ambientales y genéticos, estos “anzuelos químicos”, pueden estimular o bloquear un sinnúmero de receptores que desencadenan una secuencia de reacciones. Los polimorfonucleares activados, liberan proteasas con la intención de destruir al cuerpo extraño, también atraen fibroblastos, células de músculo liso y macrófagos. La presencia misma de la prótesis permite el secuestro del tejido necrótico y de las bacterias, y prolonga la respuesta inflamatoria de los trombocitos y los polimorfonucleares. Los macrófagos engloban a todos los cuerpos extraños, así como a los tejidos muertos y se unen entre sí para dar origen a *células gigantes*, de las que aún se sabe poco y que se quedan en la zona. Los fibroblastos y los miocitos secretan fibras monoméricas que se polimerizan formando la estructura helicoidal de la colágena depositada en espacio extracelular y que se produce sin parar durante unos 21 días, para después empezar a disminuir, cambiándose las proporciones de colágena III inmadura, por la tipo I madura. Además, estas fibras mediante un proceso que se prolonga durante unos seis meses, se entretajan entre sí mediante un proceso que se prolonga durante unos seis meses, lo que incrementa su resistencia.

Actualmente existen muchas variedades de éstas prótesis. Las más empleadas son las de polipropileno, mersilene y en menor proporción de politetrafluoroetileno expandido (PTFEe), sin embargo, el que haya mucho de “donde escoger” indica evidentemente que aún no se encuentra la ideal. No obstante, es un hecho que su introducción ha mejorado significativamente el manejo del problema endémico que son las hernias primarias del abdomen y todo parece indicar que se está en el camino correcto. Evidentemente este aún **no** es un tratamiento absolutamente exitoso, ya que existen recurrencias, habiéndose encontrado que estas tienden a darse casi invariablemente, en los márgenes de la malla, es decir en la *interfase malla-tejido*.

Las hernias *secundarias* de la pared abdominal, también se llaman incisionales y recurrentes. Las primeras son el resultado de la ruptura de la herida cicatrizada y las segundas son el resultado de la solución de continuidad en una zona reparada, apareciendo una hernia “de novo” o reapareciendo una ya tratada. Tienen desgraciadamente, el estigma de ser consideradas como iatrogénicas. El 50% de

detectan durante el primer año del postoperatorio, el 75% durante el segundo y el 90% a los tres años.

En estas hernias, los planos fasciales son reemplazados por tejido de cicatrización y se sabe que las posibilidades de recurrencia son mayores después de cada intento de reparación. En los tejidos de esas heridas se aprecian fibroblastos y alteraciones de la colágena, a lo que se suma el posible impacto que tiene el aumento de la presión intraabdominal sobre la función de esos fibroblastos, por ejemplo por la tos o el pujido. Podría ser que la “carga crónica” indujera cambios patológicos en la estructura celular y molecular, en un sitio en donde no existía ningún defecto biológico previo.

Por otro lado, existe evidencia de que las hernias incisionales y las recurrentes, son el resultado de una falla en la reparación temprana de la herida. Parece ser que la alteración mecánica se da durante la fase inicial, pasando desapercibida porque la piel se cierra y oculta el daño.

Una vez reparadas, las heridas quirúrgicas del abdomen, dependen de la línea de sutura, hasta que se normaliza la fuerza de tensión en la superficie de los bordes de corte. Cuando ésta falla, se puede abrir, siendo el ejemplo más notorio y desde luego el más grave, que es la evisceración por dehiscencia aguda, con una mortalidad de hasta el 50% o más.

Las dehiscencias agudas se originan por deficiente reparación tisular en cantidad y calidad. El retraso en la aparición de una respuesta inflamatoria adecuada y la disfunción plaquetaria por acúmulo de sangre o infección, conlleva a una señalización inadecuada hacia la fase fibroproliferativa de la reparación tisular aguda. Entre las causas que pueden originar la prolongación de la fase inflamatoria y por ello, el retraso en el inicio de la fase proliferativa, se incluye la presencia del material de sutura, malla o infección. El retraso en la respuesta fibroblástica, impide la síntesis de la matriz provisional, con lo que se prolonga el tiempo en el cual la herida está sujeta a cargas mecánicas más intensas a cada minuto que pasa, dependiendo únicamente de la fuerza del material de sutura y de la técnica con que se colocó.

Por otro lado, el proceso de reparación, es un proceso anabólico que requiere energía y material para construir los ladrillos con los que se reparará el defecto. Los pacientes desnutridos se encuentran “activamente catabólicos”, como lo están los que presentan una respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles bajos de albúmina indudablemente aumentan los riesgos de complicaciones posoperatorias, entre otros la aparición de hernias incisionales, además del compromiso de la respuesta inmune, con lo que se limita la opsonización de las bacterias y esterilización de las heridas. Las deficiencias de minerales y vitaminas también complican el asunto. Por ejemplo, las vitaminas A, y B6 y C son indispensables para la síntesis y reforzamiento de la colágena. La deficiencia en B1 y B2, así como el zinc y cobre, ocasiona algunos síndromes que se asocian con mala cicatrización. Los ácidos grasos se requieren para la síntesis celular sobre todo en zonas de alto recambio, como lo son las heridas en reparación.

Aunque se ha considerado que la técnica quirúrgica influye, en realidad, salvo la omisión gruesa de pasar por alto la aproximación de los bordes, en la gran

mayoría de los casos, el hecho se debe a que las suturas *cortan* a través de los tejidos aproximados y no por fractura del material o falla de los nudos. Precisamente en estas zonas, se tiene una gran actividad de proteasas activadas lo que puede resultar en pérdida de la integridad del tejido nativo, justo en el sitio en donde se colocaron las suturas. Pareciera ser que el colapso de la matriz adyacente a la herida, es una parte del mecanismo encargado de movilizar los elementos tisulares para la reparación del tejido. Pero sí es un factor inherente al cirujano la mala elección del material de sutura o la técnica de sutura, como en la sutura continua con material absorbible en tejidos contaminados. También le creencia de que “apretar” mucho los nudos es mejor, pero causa isquemia del tejido suturado, lo que lleva a su lisis.

Los tendones y las fascias, son tejidos conectivos que permanentemente están sometidos a cargas intrínsecas y extrínsecas, que seguramente dependen de señales mecánicas para regular la homeostasis de los fibroblastos, las cuales se transmiten a través de los receptores de integrina, que se localizan en las superficies a las células estructurales.

En resumen, el cirujano debe estar conciente de que la cicatrización de la herida, depende de la asimilación normal de señales biológicas y mecánicas. Cualquier cosa que interfiera con uno o ambos mecanismos, ocasionará retardos o defectos en las fases iniciales de la reparación. Desde el punto de vista “biológico”, con lo que más se batalla es la infección, isquemia, mala nutrición e inhibidores farmacológicos. Desde la perspectiva “mecánica”, el problema radica en el reforzamiento del ciclo de falla en la herida, con pérdida de las fuerzas de carga óptimas y la baja en la regulación de las rutas de mecano-transducción activadas normalmente para la reparación tisular. En un extremo, esto se debe a la sobre carga aguda en la herida con una falla mecánica encubierta; en el otro, podría originarse por una sobrecarga aguda muy baja, por malas técnicas de sutura y hasta por la colocación de una malla.

Finalmente, vale la pena mencionar que las mallas intraperitoneales para reparar este tipo de hernias secundarias, idealmente deben tener dos lados, cada uno con funciones diferentes. La superficie expuesta a las vísceras, debe ser capaz de repeler por completo cualquier intento de adhesión o penetración por digitaciones. La contraria, en contacto con el peritoneo parietal tiene que integrarse a través de éste y la grasa preperitoneal a la pared músculo-fascial del abdomen. Hasta la fecha, esto no se ha logrado del todo.

Las hernias en los sitios de los *estomas*, se deben considerar como incisionales y se pueden clasificar de acuerdo a las características del saco, en subcutáneas cuando el saco se encuentra por debajo de la piel, intersticiales, con el saco entre las capas músculo-aponeuróticas de la pared, paraestomal en las cual se prolapsa el intestino a través de un saco que rodea al estoma y las intraestoma, frecuentes en las ileostomías, en las que el saco está entre la pared del intestino y la capa intestinal volteada. Requieren de ingenio para su manejo.

Las hernias perineales, como se mencionó son raras, ¡pero sí existen! y las vísceras abdominales salen a través de defectos en el diafragma pélvico. Suelen ser complicaciones de cirugías pélvicas extensas, entre las que se incluyen resecciones abdomino-perineales, excentraciones pélvicas y las reparaciones de los prolapsos

rectales. A éstas se suman las del obturador, las ciáticas y desde luego el enterocele, el rectocele y hasta el cistocele. Los datos clínicos suelen ser semejantes a los de las hernias más comunes.

Lesiones de la pared abdominal.

Éstas pueden ser benignas y malignas. Son semejantes a las del tórax, por las que sólo se mencionan las que se pueden considerar como únicas en ésta región.

Dentro de las *benignas*, se incluyen a la rabdomiolisis y lesiones de las arterias epigástricas.

La *rabdomiolisis* por ejercicio, es un problema potencialmente mortal que se suele desencadenar por la combinación de una lesión muscular mecánica con una lesión térmica con agotamiento del adenosintrifosfato (ATP). La liberación subsecuente de *mioglobina*, puede ocasionar falla renal y otras complicaciones como arritmias y coagulación intravascular diseminada (CID). Cada día se encuentran más casos de rabdomiolisis por ejercicio entre la población civil, ocasionada por ejercicio extremo y agravada por consumo del alcohol o enfermedades virales. Uno de los sitios en donde se llega a presentar es en los músculos rectos del abdomen. Existe marcada elevación de la deshidrogenasa láctica, de la aspartato-amino-transferasa y de la creatino-quinasa.

Las *arterias epigástricas*, tienen un flujo muy elevado y están sometidas, no sólo a los cambios de presión por la musculatura abdominal sino por el desplazamiento que ocasiona el aumento de volumen del abdomen como en el embarazo, en personas mayores con ataques de tos o incluso en atletas, no se diga la exposición a lesiones contusas y algunas punzocortantes que aunque no sean penetrantes del peritoneo, si son suficientes para lacerarlas directamente. En la actualidad, se ha vuelto extremadamente popular el empleo de la laparoscopia. La hemorragia, sobre todo si la lesión está por debajo de la línea semilunar, puede dar origen a un hematoma serio, que se palpa, duele y se confunde con una hernia de van der Spieghel; incluso puede presentarse horas después del procedimiento con un cuadro abdominal agudo, lo que hace pensar que se trate de una lesión intraabdominal inadvertida.

Entre las malignas, las *lesiones metastásicas de la pared abdominal*, reflejan enfermedad muy avanzada y en ocasiones es la primera manifestación de un problema canceroso. Actualmente, las técnicas de invasión mínima y la radiología intervencionista, pueden también ser causa del implante "directo" de las células malignas, incluso de una tumoración distante de la pared, llegando a afectar ya sea en la superficie peritoneal, los músculos o la piel.

El peritoneo.

La *membrana peritoneal*, está constituida por una sola capa de células mesoteliales que se apoyan en la membrana basal, que es una cama de tejido conectivo formada por células adiposas, macrófagos, fibroblastos, linfocitos y algunas fibras de colágena elástica. Toda la cavidad abdominal está cubierta por el peritoneo parietal que se refleja para cubrir a las vísceras contenidas en el abdomen. La superficie total en el adulto es de entre 1.7 m² y 2 m², la piel es el único

órgano con una superficie mayor. En condiciones normales contiene unos 50cc. o 50 ml de líquido amarillento en donde se localizan algunos macrófagos, células mesoteliales y linfocitos. La mayor parte de esta serosa se comporta como una barrera semipermeable pasiva que permite la *difusión bilateral* de agua y solutos, con una superficie de intercambio de 1 m². A diferencia de los líquidos y los solutos, las partículas mayores, se eliminan a través de orificios relativamente grandes que se encuentran en algunas células mesoteliales especializadas que cubren los conductos linfáticos en la superficie abdominal del diafragma. Los orificios intracelulares, corresponden a fenestraciones de la membrana basal y sirven como conductos que comunican a la cavidad abdominal con un sistema de *lagos y lagunas* que caracterizan al drenaje linfático del diafragma. Esta zona es muy importante, ya que sólo ahí pueden reabsorberse las partículas y bacterias, las que pasan a través de numerosos *estomas* y lagunas intracelulares, fluyendo, por medio de una red de vasos linfáticos, hacia los lagos diafragmáticos que tienen un diámetro de 8 a 12 micrones. Este verdadero caudal está sujeto a variaciones dependiendo de los movimientos de ese músculo y a los cambios en las presiones toracoabdominales. Las partículas pequeñas y las bacterias que tienen un diámetro aproximado de 2 micrones, se dirigen, a través de éstas lagunas, directamente al conducto torácico. El líquido intraperitoneal y los exudados, se decantan por la gravedad hacia las zonas bajas de la cavidad. También lo hacen, de forma activa, hacia los espacios subfrénicos tanto por capilaridad como por el hecho de que al contraerse el diafragma, funciona precisamente como una bomba de succión, especialmente del lado derecho por la presencia del hígado que funciona como un pistón mediante la cual el flujo se apresura durante la inspiración y disminuye o se restringe durante la espiración, constituyendo sin duda el mecanismo de limpieza y defensa más importante esta cavidad serosa.

El *espacio subperitoneal* es virtual y se extiende del retroperitoneo hacia la cavidad peritoneal. Está compuesto básicamente por tejido graso, asociado a nervios, vasos y linfáticos, recubiertos por una capa serosa que es la que hace los ligamentos y los mesenterios de los órganos y las vísceras abdominales, por ello, sin duda representa una vía muy importante para la diseminación de las enfermedades dentro de la cavidad peritoneal. El mesocolon transversal es el componente más grande del espacio subperitoneal.

El *epiplón mayor* está literalmente saturado de células fagocíticas que combaten los procesos inflamatorios y neoplásicos, de hecho es el que rodea por ejemplo al apéndice cecal inflamado, trata de sellar una úlcera, cubre un bazo lacerado e incluso impide que un asa intestinal se meta a un saco herniario al taponar la entrada y en su caso ocuparlo. Por todo ello le seguimos llamando como Morison (1853-1939) lo hiciera inicialmente: *el policía del abdomen*; que como tal es tan servicial que incluso se presta también para reforzar anastomosis; aunque en los niños no sea tan efectivo por ser más delgado con menor contenido de grasa. Este policía también se enferma, presentando malformaciones linfáticas quísticas que llegan a ser de gran tamaño, por lo que a veces se confunde con ascitis. También llega a torcerse, lo que sucede espontáneamente o por una brida. El cuadro es agudo y se confunde con apendicitis. Las lesiones tuberculosas y las metástasis, ocasionan gran retracción y fijación de la estructura.

El *epiplón menor* es el puente de diseminación del cáncer gástrico hacia el lóbulo izquierdo del hígado.

El *mesenterio* del intestino delgado, es un abanico y muchas de sus lesiones semejan un “pastel redondo”, aunque algunas son poco definidas e inclusive otras están estrelladas. Entre ellas se encuentran los tumores desmoides, linfangiomas, pseudoquistes no pancreáticos y una gran variedad de quistes entre los que se incluyen los mesentéricos, de duplicación, mesoteliales y entéricos.

Precisamente, los vasos *mesentéricos* se pueden ocluir, dejando de irrigar al intestino, cuyas células en consecuencia se encuentran privadas del oxígeno y los nutrientes necesarios para que preserven su integridad. A pesar de todos los recursos disponibles, sigue siendo un problema de difícil diagnóstico y claro está que entre otras cosas, se debe a que las manifestaciones son muy variables por que los cambios patológicos pueden ir, desde el edema moderado hasta el infarto intestinal. Dado el espectro tan amplio de esta patología vascular, se puede clasificar en enfermedad oclusiva aguda, insuficiencia arterial mesentérica progresiva no obstructiva, oclusión mesentérica venosa e isquemia mesentérica crónica.

El 50% de los casos se deben a *oclusión arterial aguda* ocasionada por émbolos que habitualmente se originan en la aurícula izquierda, atorándose en las bifurcaciones de las ramas media o distal superior. También se presenta en portadores de enfermedad arterioesclerótica en la cual el trombo ocluye una lesión por placa de ateroma preexistente, lo que siempre ocurre en la porción proximal del vaso. Otras causas son vasculitis, vólvulo o compresión extrínseca. Sin duda constituyen una urgencia ya que puede evolucionar rápidamente a la gangrena intestinal.

La *isquemia mesentérica no oclusiva*, es la responsable de 20% al 30% de los casos y se debe a hipoperfusión por bajo gasto cardiaco, consecutivo a infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias o insuficiencia aórtica y en menor proporción a estados de choque por hemorragia masiva (intestino de choque).

La oclusión venosa es más rara y sólo causa entre el 5% y el 15% de los casos. El 95% de las trombosis son en la mesentérica superior, y generalmente obedece a un problema de base, como lo es un estado hipercoagulable, hipertensión portal, trauma, tumores, vólvulo o un proceso inflamatorio; en ocasiones es “espontánea” por lo que se le llama *trombosis venosa mesentérica primaria*. El retorno venoso se puede ver comprometido en casos de obstrucción intestinal por la gran dilatación de las asas intestinales o en un “asa cerrada” como pasa en las hernias encarceladas, así como por adherencias o invaginación intestinal.

La *isquemia mesentérica crónica* es un dilema para los cirujanos ya que presenta muchos síntomas no específicos. La oclusión no es aguda, sino progresiva, de tal manera que se trata de un cuadro *crónico* con pérdida de peso y dolor abdominal postprandial por lo que también se ha llamado “*angina abdominal*” la que llega a ser tan molesta, que los enfermos tienen “sitofobia” (Gr. *sitos* = comida) o miedo a comer. Las lesiones más comunes (95%), son las placas ateroescleróticas las que llegan a ocluir al tronco celiaco y a ambas arterias mesentéricas. Con menor frecuencia se debe a enfermedad (arteritis) de Takayasu (1860-1938) o a displasia fibromuscular de la aorta. Los tumores retroperitoneales y del mesenterio, llegar a

rodear y comprimir a los vasos, los que también pueden ser dañados por radiaciones ionizantes. En estos casos crónicos, el infarto intestinal es menos frecuente debido a que hay tiempo suficiente para desarrollar circulación colateral.

La distribución y grado del compromiso intestinal, depende de los vasos que se han comprometido. Si se ocluyen los vasos mesentéricos superiores principales, arteriales o venosos, lógicamente se afecta casi todo el intestino delgado, el colon ascendente y los dos tercios derecho del transversal. Un factor que determina las lesiones, es la calidad de la circulación colateral y el daño depende del calibre y número de vasos, sobre todo arteriales, comprometidos por los émbolos, existiendo casos de lesiones multifocales. La neumatosi intestinal y el gas en la vena porta pueden ser datos radiológicos que orienten al diagnóstico, pero también son indicativos de lesiones que ya son irreversibles.

En todos los casos, la angiografía TAC, RMN y US Doppler (1803-1853), son un buen complemento para interpretar adecuadamente a la historia clínica y tener una buena evaluación vascular. El diagnóstico oportuno si aún no existe necrosis intestinal, puede permitir la angioplastia percutánea o el puenteo quirúrgico, sin embargo los casos agudos casi siempre se presentan con peritonitis ocasionada por la necrosis intestinal y en ellos el pronóstico es francamente malo.

La *adenitis mesentérica* es considerada como la consecuencia de una enfermedad viral, generalmente de vías aéreas superiores, y es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento específico; casi siempre se presenta en niños y jóvenes. Algunos casos se han asociado a infección por *Yersinia*. Habitualmente, los más comprometidos son los ganglios íleocecales, de hecho no es raro que la pared del íleon esté moderadamente engrosada. Realmente el principal problema de ésta patología para el cirujano, es la posibilidad de confundirlo con un cuadro apendicular. La mayoría de las veces, ¡el diagnóstico está en la garganta!, la cual se encuentra inflamada y enrojecida. Es una de las principales causas de apendicetomías innecesarias, lo que en la mujeres embarazadas, además de la morbilidad general, contribuye a la pérdida del producto o al parto prematuro. En pacientes mayores, sin embargo, la presencia de ganglios linfáticos múltiples, debe hacer pensar o en apendicitis o en neoplasia.

Los *quistes mesentéricos*, son masas abdominales raras de las cuales hasta el 3% se tornan malignas; el 30% se detectan en menores de 15 años.

Los *quillosos*, se presentan con dolor que se acentúa después de la comida ya que crece por el incremento en el flujo de linfa. En ocasiones es causa de obstrucción intestinal. Es posible que se deba a tejido linfático que se quedó sin comunicación hacia los ganglios paraintestinales, localizándose con más frecuencia en el mesenterio del íleon terminal. El contenido a veces es acuoso y en ocasiones lechoso. Llegan a crecer mucho y son uni o multilobulados. Rara vez se perciben muchos pequeños en otros mesenterios. Dado que su irrigación es independiente de la intestinal, se suelen reseca sin problema.

Ya se han mencionado con anterioridad todas las masas quísticas y sólidas que se suelen encontrar en el mesenterio. Todas pueden complicarse con hemorrágica, torción o compresión intestinal e infección, es obvio que cualquiera de ellas, puede ser causa de a una catástrofe abdominal.

Algunos quistes que sólo se asientan en el mesenterio, se originan por una hemorragia intramesentérica que pasa desapercibido generando un quiste *sero-sanguíneo*. También se llegan a encontrar hidatídicos y rara vez abscesos tuberculosos. La introducción de bolsas con cocaína en el fondo vaginal puede perforar la cúpula y pasar al abdomen, en donde se “enquista” llegando a confundirse por US con las diferentes lesiones que se han mencionado.

Entre las *neoplasias del mesenterio*, se encuentran lipomas, fibromas, fibro-mixomas, linfomas y sobre todo metástasis. En el síndrome de Gardner se llega a encontrar fibromatosis extensa la que se resuelve con el inhibidor de la ciclo-oxigenasa 2 que es el manejo de ese síndrome, sin requerir intervención quirúrgica.

La *ascitis* (Gr. *askitēs* de *askos* = bolsa) también conocida como *hidrops abdominis*, es una manifestación clínica de diversas patologías. Entre el 75% y el 85% de los casos se presentan en pacientes con cirrosis hepática, el 10% se deben a malignidad, el 3% a insuficiencia cardiaca, el 2% a tuberculosis peritoneal y el resto a otros problemas. Actualmente por medio del US, es posible detectar líquido libre en exceso de 150 ml, aunque clínicamente pueda pasar desapercibido, sobre todo en pacientes con peso excesivo.

La paracentesis y el análisis del líquido, se debe efectuar en prácticamente todos los casos para establecer el diagnóstico, siendo indispensable la cuenta celular y la determinación de albúmina y proteínas totales, independientemente de su apariencia macroscópica, que aunque orienta hacia su posible origen, está sujeta a errores de interpretación personal. En la ascitis cirrótica simple no complicada, se encuentran menos de 500 células x mm³, siendo el 50% neutrófilos, sin embargo, su elevación, refleja inflamación aguda y habrá que pensar en una posible infección. El gradiente de albúmina suero-ascitis mayor o igual a 1.1 g/dL, es decir el “gradiente alto”, refleja hipertensión portal, si es menor indica poca probabilidad de que esa sea la causa. La concentración total de proteínas en el líquido de ascitis ayuda a diferenciarles entre las de origen cardiaco y hepático. En las primeras habitualmente la concentración de proteínas totales es mayor de 2.5 g/dl, mientras que en las hepáticas, es de menos de 2.5 g/dl. El “gradiente bajo” se asocia habitualmente a tuberculosis, carcinomatosis, ascitis pancreática y síndrome nefrítico. Sin embargo no es una regla absoluta ya que hasta el 15% de gradiente bajo son cirróticos y hasta en el 20% de los oncológicos está elevado.

El factor que más contribuye al acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal es la vasodilatación esplácnica (Gr. *splanchnikos* = visceral). En los casos de cirrosis, la *resistencia al flujo de la vena porta* aumenta progresivamente, ocasionando un cuadro de hipertensión portal, con aparición de la circulación colateral venosa y a través de ella, el puenteo hacia la circulación sistémica. A medida que se incrementa la presión portal, lo hace la producción local de vasodilatadores, entre los cuales, el *óxido nítrico* es el más importante, lo que resulta en gran dilatación de la red venosa visceral. Se trata de un proceso lento y progresivo y existen mecanismos compensadores iniciales. Uno de ellos, es el incremento del gasto cardiaco y del volumen plasmático; sin embargo en los estadios avanzados, la vasodilatación esplácnica es tan acentuada que el volumen sanguíneo arterial efectivo disminuye

y la presión arterial baja, lo que requiere para mantenerla, de echar a andar un mecanismo para activar a la hemostasis, que se caracteriza por la presencia de factores vasoconstrictores y antinatri-uréticos, con lo que se consigue retener sodio y líquidos. La combinación de hipertensión portal y la vasodilatación esplácnica, altera la presión de los capilares intestinales y su permeabilidad, lo que facilita el acúmulo del líquido dentro de la cavidad abdominal. A medida que avanza la enfermedad, se va comprometiendo, por un lado la excreción de agua libre, lo que lleva a hiponatremia dilucional y por el otro se genera vasoconstricción renal, generando el síndrome hepatorenal.

Invariablemente los enfermos con ascitis y cirrosis, deben ser evaluados integralmente e inclusive considerarse de acuerdo a los casos, como candidatos o no a trasplante hepático. Las ascitis es un dato de que la sobrevida a más de cinco años se ve afectada, ya que aún con un adecuado tratamiento médico, es de tan solo entre el 30% y el 40%, aunque con trasplante llega a ser de entre el 70% y el 80%. Claro, el pronóstico no es uniforme, sin embargo les va peor a los que tienen alteraciones renales, circulatorias, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatorenal. Además del manejo médico, a los portadores de ascitis de gran volumen, se les somete a paracentesis pero invariablemente se deben administrar concomitantemente albúmina o algunos expansores del plasma como el dextrán 70, para evitar las alteraciones cardiovasculares que se desencadenan cuando se drenan más de 3 litros de ascitis. En los casos refractarios a tratamiento médico, la paracentesis debe hacerse tan frecuentemente como lo demande el caso, ya que *no es* un remedio para evitar su formación sino sólo un procedimiento de extracción para remover una carga excesiva. En una época se emplearon derivaciones peritoneo-venosas, pero por sus complicaciones han caído en desuso. Sin embargo la derivación porto sistémica transyugular intrahepática, (TIPS) puede ser de utilidad, sobre todo en enfermos con insuficiencia hepática grave.

El mecanismo de producción de las ascitis en *pacientes oncológicos* es diferente. El 50% se ocasiona por la invasión del peritoneo parietal y/o visceral, el 30% se deben a invasión del hígado y/o compresión portal y el 20% se atribuye a *ascitis quillosa* porque las células malignas bloquean los canales linfáticos. En la mayoría de estos pacientes, el primario es un carcinoma epitelial. En hasta el 20% se desconoce el origen de las neoplasias; en el 80% se localiza en la mama, ovarios, colon, endometrio, aparato gastrointestinal o el páncreas. Su presencia es de mal pronóstico, la expectativa de vida va de unas cuantas semanas hasta algunos meses, siendo un poco más prolongada en los casos de primarios mamarios y ováricos. La mejor manera de tratarlos es con el drenaje, aunque la quimioterapia en algunos casos suele ser de utilidad, sin embargo entre los ciclos, también se presenta y es conveniente aliviar las molestias con la punción evacuadora entre cada ciclo, o entre esquemas. Algunos enfermos no toleran las punciones repetidas por diferentes causas y en esas circunstancias se puede recurrir al drenaje con catéteres en cola de cochino u otro dispositivo que permita la evacuación lenta de manera sostenida.

M. tuberculosis se puede diseminar hacia la cavidad peritoneal por varios mecanismos, como el ingreso al estómago de esputo contaminado, de manera contigua por un ganglio linfático, a partir de un órgano pélvico o por vía hemática. La

vía linfo-hematógena, requiere que el sistema inmune del huésped esté deprimido. Clínicamente se puede dividir en la variedad plástica y la serosa (seca y húmeda). Esta última es la que con más frecuencia se acompaña de ascitis e incluso de algunos datos de peritonitis. La plástica o seca se distingue por masas abdominales. La serosa, es más frecuente en mujeres menores de 40 años. Generalmente se presenta con un aumento lento del volumen abdominal. En las muestras del líquido predominan los linfocitos con un gradiente de albúmina suero-ascitis de $<1.1\text{g/dL}$ sin embargo no es fácil identificar a *M. tuberculosis* por tinción o cultivo. La actividad de la adenosindeaminasa de $<33\text{ U/L}$ en no cirróticos, tiene una sensibilidad del 97% con una especificidad del 100%. La biopsia acelera el diagnóstico, encontrándose el peritoneo engrosado con muchos tubérculos en los que se demuestran cambios granulomatosos con o sin necrosis caseosa. El cultivo de las muestras tisulares, suele ser positivo.

La *ascitis pancreática*, se origina por la lesión de un conducto pancreático que se abre hacia delante, lo que permite que la secreción exócrina, se escurra hacia la cavidad. El contenido de más de 1000 U/dl de amilasa permite hacer el diagnóstico.

La *ascitis biliar*, resulta del escape, de bilis habitualmente por una lesión de las vías biliares.

La *ascitis quilosa* además de su posible asociación a neoplasias, se presenta como complicación quirúrgica después del manejo del retroperitoneo, en la que se origina una fistula linfática. También suele deberse a ruptura de linfáticos anormales u obstrucción del conducto torácico. La mayoría de los casos son ocasionados por neoplasias, sobre todo linfomas, pero se puede asociar a trauma abdominal, filariasis, sarcoidosis o a malformaciones linfáticas. La apariencia lechosa se debe a los quilomicrones. Los datos de laboratorios son idénticos a los descritos en relación al quilotórax.

La *sarcoidosis* es una enfermedad granulomatosa, crónica y multisistémica, de etiología desconocida que afecta a prácticamente todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. Su localización peritoneal es muy rara, pero dado que se caracteriza por nódulos múltiples, se llega a confundir con carcinomatosis peritoneal. Las biopsias demuestran granulomas no caseosos bien formados, con algunas células gigantes y células epiteloides amontonadas, sin que se demuestren micobacterias. También cursa con ascitis la cual habitualmente desaparece cuando se empieza el manejo con esteroides

La *peritonitis*, es un proceso inflamatorio causado por agentes irritantes como son las bacterias, hongos, virus, talco, drogas, granulomas, cuerpos extraños, bilis y debe diferenciarse de la *infección intraabdominal* que se presenta como una consecuencia de la peritonitis.

El calificativo de *sepsis intraabdominal*, se refiere a la manifestación sistémica de una inflamación peritoneal grave. Durante los últimos años, se ha investigado al intestino como la fuente primaria de las bacterias y sus toxinas, como las causantes de la sepsis de los enfermos muy graves, traumatizados y postquirúrgicos.

La peritonitis, a su vez tiene algunas expresiones clínicas basadas en su patogénesis, por lo que se clasifican en *primarias, secundarias y terciarias*. Así

mismo, puede ser localizada formando un absceso, estar restringida a un área del abdomen como el hueco pélvico (pelviperitonitis) o hallarse literalmente generalizada encontrándose en todos los recovecos de la cavidad.

En el momento en que las bacterias se ponen en contacto físico con esta membrana, se desencadena una lesión mesotelial que activa a los mediadores inflamatorios, los cuales a su vez echan a andar respuestas inmunológicas celulares y humorales. El peritoneo se torna hiperémico, incrementándose de inmediato la presencia de un exudado que contiene fagocitos, los cuales de inicio son macrófagos. Entre dos y cuatro horas después, los neutrófilos son los que predominan y seguirán siendo preponderantes durante por lo menos un par de días. Obviamente, liberan enormes cantidades de citoquinas, interleucinas I, 6, factor de necrosis tumoral (FNT), así como leucotrienos y factor de activación plaquetaria, por lo que no debe sorprender la reacción inflamatoria más enérgica. El efecto combinado de todos estos mediadores es típica de la *peritonitis*, la que se va volviendo más intensa a medida que se encuentran en el ambiente, más citoquinas inflamatorias, resultantes de la presencia de lipopolisacáridos provenientes de la destrucción de enterobacterias. La inflamación finalmente ocasiona producción de fibrinógeno alrededor del foco de infección, formándose fibrina de manera acelerada, con lo que se produce una malla de contención que pretende confinar a las bacterias al peritoneo, impidiendo la reabsorción del líquido contaminado. Esto puede ocasionar la formación de un absceso, pero además “jala” al epiplón mayor hacia el sitio de inflamación y ayuda a liberar mediadores celulares que facilitan la formación de abscesos en otros sitios, siendo esto más común en los espacios subfrénicos.

La respuesta peritoneal, puede ser controlada y el proceso inflamatorio resolverse de manera espontánea, sin embargo, llega a persistir o como ya se dijo formar el o los abscesos.

Cuando la inflamación peritoneal se debe a una patología extraperitoneal, se denomina *peritonitis primaria* y generalmente se debe a una baja en las defensas del huésped, lo que predispone que una (y más rara vez algunas) bacteria(s) se disemine(n) por vía hematógena. Es muy grave, sobre todo en sujetos con cirrosis o en niños con problemas renales. La mayoría de los casos (70%) se deben a *Escherichia coli*, participando en menor proporción los cocos Gram + (10%-20%) y más rara vez anaerobios (10%). También se le llama *espontánea*.

La *peritonitis secundaria*, es la inflamación peritoneal, consecutiva a la exposición a algún contenido de los aparatos digestivo o urogenital sano, a la ruptura de un absceso o a la contaminación por enfermedad tubaria, lesión penetrante, cuerpo extraño, etc.

La ocasionada por perforación es la más común. Hasta el 80% se deben a necrosis de un segmento del tubo digestivo. La perforación del yeyuno-ileon, por ejemplo la secundaria a isquemia mesentérica consecutiva a obstrucción intestinal o la perforación por una espina de pescado, permiten el escape súbito de jugo intestinal que además de ser un irritante químico, contiene bacterias que dentro de la luz no ocasionan problemas pero que fuera de ella generan una respuesta inflamatoria muy enérgica. La peritonitis causada por apendicitis, aunque la mayoría de las veces inicia como un problema localizado, en algunos enfermos al momento

del diagnóstico está totalmente generalizada. El 25% aproximadamente se debe a perforaciones de un divertículo colónico.

La *colonización microbiológica* gastrointestinal, aumenta de proximal a distal; el estómago tiene el menor número de microorganismos viables por cm³ de su contenido y el colon tiene la mayor carga. La misma composición varía de manera importante. La del estómago está compuesta principalmente por levaduras, bacterias anaerobias (especies *Bacteroides*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*) y aerobias (especies *Haemophilus*, *Staphylococci* y *Streptococci*) con predominio de las primeras. A medida que se va bajando, se incrementan los aerobios, siendo predominantes los Gram—en el íleo terminal. Entre éste y el colon, se da un cambio notable, incrementándose nuevamente las anaerobias (especies *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Fusobacterium*).

La carga microbacteriana, está relacionada en proporción inversa con la toxicidad relativa del contenido visceral. El estómago y el duodeno contienen ácido y líquido pancreático-biliar corrosivos, mientras que el íleon terminal y el colon tienen un ambiente casi neutro. Lógicamente esto influye en la respuesta inicial del peritoneo en casos de perforación. El derrame del contenido gastroduodenal, ocasiona una *peritonitis química inmediata*, lo que puede progresar rápidamente a un síndrome de respuesta inflamatoria aguda con deterioro clínico marcado. En contraste las perforaciones colonicas, pueden cursar sin dolor intenso inmediato porque no hay respuesta inflamatoria aguda de origen químico y tendrá que darse la peritonitis bacteriana para manifestarse más tardíamente, la que incluso a menudo “se toma su tiempo” incluso para formar un absceso y permanecer localizada; evidentemente, todo clínico sabe que siempre hay excepciones a las reglas.

La infección que llega a la pelvis a través de las trompas de Falopio, ocasiona peritonitis primero en la pelvis, pero esta se llega a extender a la cavidad general., predominando posiblemente los *Bacteroides*.

Entre el 1% y el 20% de los enfermos sometidos a procedimientos intraabdominales se llegan a complicar con peritonitis, aunque dependerá obviamente de la causa de la intervención. Frecuentemente se relacionan con fugas de anastomosis, o trauma penetrante con lesiones de víscera hueca.

La *peritonitis terciaria* se considera como una infección peritoneal persistente o recurrente después del manejo aparentemente exitoso de cualquiera de las dos anteriores, y que se presenta después de 48 horas del tratamiento, incluyendo recaídas de la secundaria. Curiosamente, la microbiología se caracteriza o porque el pus es estéril o se trata de gérmenes de baja virulencia; la flora es cambiante y es evidente que la capacidad de defensa peritoneal ha sido rebasada. Es una presentación clásica en sujetos inmunocomprometidos, que se encuentran con un estado hiperdinámico, con fiebre y nula mejoría, lo que es típico de la sepsis. Durante la laparotomía no se encuentran abscesos, sólo exudados más o menos claros y difusos sin membranas fibrinopurulentas. La mayoría de las veces se aísla *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y algún otro germen, todos coagulasa negativos. La apariencia serosanguínea del líquido y ausencia de abscesos, a veces puede hacer pensar al cirujano que el paciente no tiene problema abdominal cuando en realidad lo que está ante sus ojos es una situación por demás seria, que entre

otras cosas, después de la manipulación quirúrgica, se agrava con taquicardia, hipotensión y bacteremia, por lo que hay que vigilar de cerca de estos enfermos y en su caso manejarles en terapia intensiva con líquidos, inotrópicos y vasopresores. De no hacer esto, las posibilidades de muerte son muy elevadas.

La *peritonitis por meconio*, es el resultado de una perforación prenatal de bebés con el mal llamado ileo meconial. El meconio, es el producto de la digestión del líquido amniótico deglutido por el feto, que se va acumulando en el colon. Cuando existe una perforación in utero o justo después del parto, se produce una *peritonitis aséptica* y la inflamación es de origen químico ya que contiene el meconio contiene grasas, mucina y bilis. Obviamente, bastan unas cuantas horas después del nacimiento, para que las bacterias hagan su arribo, contaminado no sólo al meconio sino a la serosa, con el consiguiente problema bacteriano, que es muy grave y más lo es si el tratamiento se retrasa. En algunas ocasiones, el derrame meconial da origen a un pseudoquistes, lo que refleja que al nacimiento ya existe un proceso normal de reparación que trata de contener a la perforación. Puede llegar al escroto.

La *peritonitis por neumococo*, merece especial atención, porque tiende a afectar a mujeres jóvenes o a quienes se les ha colocado un dispositivo intrauterino. Parece ser que el problema se inicia con una anexitis que después de extiende al abdomen y se debe incluir en el diagnóstico diferencial de peritonitis en cualquier mujer con cuya causa no sea evidente. También puede afectar a menores de 10 años, pero cada día es menos frecuente.

La *peritonitis bacteriana espontánea*, casi siempre resulta de la infección del líquido de ascitis, sin que se identifique una fuente de infección intraabdominal, llegando a comprometer a entre el 10% y el 30% de los enfermos con ese problema. Se establece el diagnóstico cuando en una muestra de líquido se encuentran más de 250 polimorfo-nucleares por mm^3 . Casi siempre se asila *Escherichia coli* u otros Gram—, aunque también las hay por Gram +. Se cree que se origina por traslocación de bacterias hacia los ganglios linfáticos, que habitualmente se encuentran en el intestino causando bacteremia e infección del líquido de ascitis. En el 30% de los enfermos, se presenta síndrome hepatorenal y lógicamente, de no atenderse de inmediato, tiene un pronóstico sombrío. Se maneja con antibióticos incluso, por lo menos inicialmente, de manera empírica, sin esperar la confirmación por cultivos.

La complicación más frecuente y grave de la diálisis peritoneal ambulatoria prolongada, es la *peritonitis*. Ésta variante de la diálisis, es sin duda la piedra angular para el manejo de la cada día más numerosa población de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). La membrana peritoneal, está cubierta, como ya se señaló con una sola capa de células mesoteliales que comparten algunas características con las epiteliales, actuando como una barrera permeable y secretora de varias sustancias, cuya función es regular precisamente esa permeabilidad y las defensas locales del huésped. La exposición a las soluciones de diálisis hiperosmolares, hiperglicémicas y acídicas, ocasionan con frecuencia inflamación crónica de bajo grado y lesiones al peritoneo, el que paulatinamente al ir perdiendo las células mesoteliales, se va volviendo fibroso. Ésta alteración estructural, disminuye la ultrafiltración y su declinar, entre otras cosas se acelera

por los cuadros repetidos de peritonitis y en ocasiones de hemoperitoneo. Las vías de entrada de las bacterias varían, siendo quizá más frecuente por descuido en la asepsia y la antisepsia al momento de efectuar el recambio, sin embargo pueden provenir del túnel cutáneo o de la mucosa nasal colonizada del paciente, por ejemplo con *S. aureus*. Otras fuentes de infección, son las siembras hematógenas, la migración de las bacterias a través de la pared intestinal y las provenientes del aparato reproductor femenino.

En cuanto se presenta la infección, el líquido de dializado, se torna turbio y el paciente refiere dolor abdominal y fiebre. En el líquido se identifican más de 100 células blancas/ml de las cuales el 50% son polimorfonucleares. La tinción de Gram sólo detecta microorganismos en entre el 10% y el 40% de los casos, pero puede orientar hacia la detección de bacterias Gram—y hongos. La mayoría de los agentes infecciones son cocos Gram + seguidos de los bastones Gram—. Actualmente, la especie *Pseudomonas*, parece predominar en varios grupos como agente causante, sobre todo en adultos, que han recibido antibióticos profilácticos, particularmente a través de ungüentos aplicados en la entrada cutánea del catéter. Las recurrencias o la persistencia de la infección, llega a obligar el retiro del catéter. Los *Mucorales* (clase *Zigomicetos*), producen ocasionalmente zigomicosis peritoneal en los pacientes sometidos a diálisis y en estos casos, curiosamente, se aíslan con cierta facilidad de las muestras del líquido peritoneal, lo que no sucede en las provenientes del esputo, sangre, líquido CFR o lavados bronquiales, lo que podría explicarse quizá, porque las soluciones de diálisis tienen un elevado contenido de glucosa. Son problemas serios, casi siempre relacionados a la contaminación del equipo de lavado. Es conveniente indicar a los pacientes en diálisis, que eviten a toda costa el contacto con mascotas, sobre todo pájaros, ya que el hongo crece en sus pieles y plumas.

Las *manifestaciones clínicas de las peritonitis agudas*, son variadas, pero casi siempre ocasiona íleo y choque hipovolémico, perdiéndose líquido por el vómito, y secuestrándose en las asas intestinales. La inflamación exudativa aguda se acompaña de gran producción de un exudado rico en fibrina y se crea un “tercer espacio” en la misma cavidad peritoneal. Con el íleo, la mucosa intestinal se vuelve permeable a las toxinas bacterianas y se puede desencadenar choque endotóxico y falla sistémica múltiple. El pronóstico suele variar, siendo más benigno entre las que se originan por bacterias adquiridas en la comunidad, que en las que interviene la flora hospitalaria, sobre todo cuando los pacientes han sido sometidos a múltiples intervenciones.

Los *abscesos peritoneales*, pueden ser el origen o la complicación de la infección peritoneal diseminada.

Los *abscesos pélvicos* son muy comunes. Se entiende que cualquier líquido que se derrame dentro de la cavidad peritoneal, por mera fuerza de la gravedad se dirige hacia ese hueco, siendo un ejemplo típico la perforación de una úlcera péptica. Está claro, que las causas más probables de estas colecciones, sean los problemas en estructuras cercanas como es el caso de la apendicitis perforada, salpingitis gonocócica o perforación de un divertículo sigmoideo. El pus se acumula en ocasiones silenciosamente y la única manifestación es diarrea y evacuaciones

mucosas. Actualmente es raro que suceda, pero de dejarse evolucionar, es posible que se abra espontáneamente al recto con lo que el paciente mejora rápidamente, algunas veces lo hace a la vagina; habitualmente se drenan por aspiración.

Los *abscesos subfrénicos*, pueden localizarse a la izquierda y derecha de la línea media, por arriba o debajo del hígado y a veces por detrás del bazo. Su expresión clínica es variada y las más de las veces es inespecífica; de no encontrarse en otro sitio una colección que explique el cuadro, a donde hay que buscarla es en ¡el espacio subfrénico! Actualmente el US y la TAC permiten la detección temprana; el manejo definitivo es el drenaje, lo que en ocasiones se puede efectuar por vía percutánea, en otros casos, la intervención es la única forma de resolverlo. No hay que caer en la tentación de puncionarlo con una aguja a través de un espacio intercostal pasando a través de la pleura.

La *esclerosis peritoneal encapsulante*, es una complicación rara, pero potencialmente fatal que se presenta en 0.37 casos por 1000 pacientes/año o entre el 0.7% y el 7.3%, de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria. Se caracteriza por fibrosis intraperitoneal difusa, con mesenteritis constrictiva que literalmente termina encapsulando al intestino delgado. Esto con el paso del tiempo, lleva a mala absorción y a obstrucción parcial o total del tránsito intestinal. Los enfermos suelen cursar con anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, náusea, vómito y un típico síndrome de obstrucción abdominal. Las causas se desconocen, pero se han considerado algunos factores predisponentes, como el empleo de bloqueadores beta y clorexidina, además del acetato del dializado y/o peritonitis. Otros factores que también se han asociado con el problema, son diálisis prolongadas, antecedente de peritonitis bacteriana e incluso alguna respuesta inmunológica. La TAC permite identificar adherencias, infiltración fibrosa de la raíz del mesenterio, engrosamiento peritoneal, calcificaciones y ascitis tabicada. Es un problema grave, se han empleado esteroides para tratar de mitigar sus estragos, así como inmunosupresores, tamoxifen y reposo intestinal.

Neoplasias peritoneales.

Al igual que en otros sitios, suelen ser primarias y secundarias.

Las *neoplasias primarias* del peritoneo son los mesoteliomas malignos y en semejanza con la pleura, están relacionados con la exposición a los asbestos. Las principales manifestaciones clínicas son ascitis, dolor abdominal y en ocasiones obstrucción intestinal. Dado que crecen lentamente, al efectuarse el diagnóstico, la mayoría de las veces ya están avanzadísimas, no siendo excepcional que coexistan lesiones pleurales y peritoneales (20%). Los enfermos también cursan con el “síndrome del cáncer” que consiste en fatiga, pérdida de peso, caquexia, fiebres, sudores nocturnos, trombocitosis, hipoalbuminemia, aumento en la velocidad de sedimentación y anemia, lo que probablemente esté mediado por la interleucina 6 circulante. Entre el 33% y el 84% de los casos, se encuentra evidencia citológica en el líquido de ascitis, sin embargo sólo la biopsia de la serosa, permite el diagnóstico definitivo.

Las *neoplasias secundarias*, constituyen la llamada carcinomatosis peritoneal y el pseudomixoma peritoneal.

Los tumores abdominales, pueden diseminarse a través de la cavidad peritoneal, ya sea por contigüidad a estructuras vecinas, o por las vías transcelómica, hematógica y linfática, a otros sitios distantes al órgano afectado de inicio. La transcelómica es muy común, encontrándose “siembras” en las superficies visceral y parietal. También, algunas neoplasias extracelómicas cursan con implantes en esta serosa, como son las de la mama y los bronquios. No es excepcional encontrar siembras múltiples, sin evidencia de la lesión inicial, en cuyo caso se definen como carcinomatosis de “primario desconocido”.

La *carcinomatosis peritoneal*, es el resultado de las *metástasis transcelómicas*, que contribuyen a la morbilidad sustancialmente porque tienen la capacidad de afectar a muchos órganos vitales dentro del abdomen, además de intervenir en la aparición de la ascitis maligna.

No existe aún una explicación del todo clara del mecanismo por lo que esto sucede, sin embargo se acepta que el primer paso es el desprendimiento de las células malignas de la superficie tumoral, seguido de su desplazamiento hacia sitios distantes dentro de la cavidad celómica, desplazadas por el líquido peritoneal o de ascitis. No queda duda que el mecanismo está facilitado por ese movimiento hidráulico, sin embargo también implica que algunas células cancerosas ya estén adaptadas genéticamente para volverse viajeras y ser “metastásicas”. También podría ser que el peritoneo se vuelva receptivo a su presencia facilitándoles su implante y crecimiento, mediante cambios ambientales, quizá microscópicos e incluso moleculares, como sería la presencia de “agregados inmunes”, en los que podrían intervenir algunas características anatómicas o funcionales en sitios específicos, como el que se encuentre un aumento de la vasculatura hasta cuatro veces mayor que la del peritoneo circundante, lo que evidentemente crea un microambiente muy favorable. Estas células cancerosas al iniciar su migración, parecen preferir además del epiplón mayor, a los apéndices epiploicos, la raíz del mesenterio y las concavidades diafragmáticas; ya se mencionó su presencia en sacos herniarios. Algunas veces se adhieren entre sí y literalmente “congelan” un compartimiento, como lo es la pelvis.

A la fecha los mecanismos mismos, siguen siendo una incógnita, sin embargo se acepta que en todo este proceso existen mediadores moleculares. La investigación genética podría llegar a identificar “genes metastáticos” y sitios en la superficie peritoneal que ofrecen un ambiente y microestructura favorables para dar asilo a esas células viajeras. También llama la atención el hecho de que muchos de estos casos de carcinomatosis peritoneal, sorprenden al cirujano, ya que no siempre se manifiesta en todos los pacientes el “síndrome canceroso”.

El *pseudomixoma peritoneal* es una patología rara, que se caracteriza por un abundante acúmulo intraperitoneal de un líquido viscoso amarillento, con implantes tumorales diseminados a lo largo de la superficie peritoneal. Es más frecuente en mujeres y el sitio de procedencia de la lesión primaria habitualmente es el apéndice cecal, aunque hay comunicaciones que le ubican en el ovario, páncreas y el intestino. En casi todos los casos, la primera manifestación es el aumento del volumen abdominal y en ocasiones un cuadro doloroso abdominal que hace pensar en apendicitis aguda; en muchas mujeres se le detecta cuando se estudia

una posible masa abdominal o en casos de ascitis importante a la que de hecho, se ha llamado “*ascitis mucinosa*”. A veces el primer dato es una hernia inguinal de aparición reciente, cuyo saco está lleno de mucina y/o un tumor mucinoso. Toda la superficie peritoneal, incluyendo las diafragmáticas, los hilios esplénico y hepático, las correderas parietocólicas y la pelvis, tienen implantes celulares, pero como cosa curiosa, parecen ignorar las porciones móviles del intestino delgado. Son un gran problema terapéutico. Cuando se encuentra únicamente la lesión apendicular, podría ser recomendable la hemicolectomía, en casos de diseminación habrá que remover tanto tejido como sea posible e incluso en zonas en donde los nódulos adenomucinosos se asienten en el peritoneo, se aconseja peritonectomía.

Estómago y duodeno.

*“La espalda y los lados se desnudan,
tanto los pies como las manos se
enfrian, pero a la panza, Dios le ha
mandado . . . la buena cerveza”*

Stevenson W. (1530-1575)

Los recursos de evaluación son muy semejantes para ambos. De hecho, actualmente su interior está al alcance de la vista, directa, por medio de la endoscopia, la cual permite en ambos segmentos, la observación meticulosa de su mucosa, la obtención de muestras para estudio bacteriológico y citológico y sobre todo en el duodeno algunos procedimientos diagnósticos e intervencionistas que permiten solucionar de una manera “fácil” problemas que requerirían de procedimientos quirúrgicos complicados, ya no se diga peligrosos para el enfermo, además de muy costosos.

Recursos para su estudio clínico.

La *endoscopia flexible* actualmente es el “estándar de oro” para el estudio de la patología gastro duodenal. No sólo es un recurso para estudiar sino también para enseñar, solicitar interconsultas obtener biopsias y en su caso efectuar maniobras terapéuticas o por lo menos paliativas.

El *cepillado* de las lesiones, es un complemento que debe efectuarse **antes** de la toma de tejido. Las *biopsias* que proporcionan son invaluable, aunque demandan la experiencia del observador para elegir el sitio adecuado de la toma. Siempre se deben obtener varias muestras de la lesión; tratándose de una úlcera, el tejido se debe tomar de sus bordes. Además del estudio convencional, el patólogo debe buscar *H. pylori*. Si la lesión es sospechosa de malignidad, es conveniente obtener biopsias de la mucosa en zonas que se consideren como los posibles bordes quirúrgicos, sobre todo en búsqueda de cambios de displasia, lo que podría cambiar la elección del tratamiento quirúrgico. En algunas ocasiones se pueden *tatuar* las lesiones que se aprecian fácilmente por estar magnificadas y que podrían pasar desapercibidas al ojo del cirujano. Actualmente, es la primera opción de tratamiento para hemorragia, extirpación de lesiones y vigilancia permanente.

No han sido desplazados del todo los *estudios radiológicos* con medio de contraste. Siguen siendo valiosos en casos de hernias diafragmáticas grandes,

vólvulos gástrico o ciertos tumores con características especiales, como la linitis (Gr. *linon* = hilo, fibra) plástica, en la cual hasta el más experto endoscopista puede fallar. En algunos casos, se emplean para tener una idea del vaciamiento después de cirugía gástrica, sin embargo para ello son más útiles, aunque menos disponibles, los estudios con radioisótopos.

El US puede ser de utilidad en algunos casos de cáncer, permitiendo además estudiar al hígado y en ocasiones detectar implantes peritoneales, como parte del estudio de extensión tumoral (etapificación); sin embargo no es de primera elección. Otra cosa es el US endoluminal, el cual cada día va cobrando más presencia, aunque aún no son del todo satisfactorias las imágenes obtenidas. Ha sido de utilidad para identificar ganglios aumentados de tamaño, y determinar la probable naturaleza de las lesiones intramurales.

La TAC, es útil en casos de cáncer, aunque no para los incipientes. Ayuda dando una idea del estado de los ganglios. En ocasiones permite identificar metástasis hepáticas pequeñas.

La laparoscopia sirve sobre todo, para detectar siembras peritoneales, lógicamente tiene ciertas limitantes como el no poder determinar el grado de compromiso por detrás de las estructuras, requiriéndose como complementos la TAC o el US intraluminal.

La angiografía, actualmente se ha ido relegando sólo para los casos de hemorragia de tubo digestivo que no se pueden diagnosticar por medio de la endoscopia. Claro, en esas circunstancias existe la ventaja adicional de la embolización terapéutica.

Patología gástrica.

“No hay hechos, sólo interpretaciones”.

F. Nietzsche.

Enfermedad ácido-péptica y cáncer gástrico.

Sin duda, uno de los grandes cambios en la historia de las enfermedades del hombre, se debe a Marshall (n.1951) y Warren (n.1937) quienes demostraron que una bacteria en forma de espiral, está íntimamente asociada a la gastritis y a la enfermedad ulcerosa péptica, lo que hizo que merecidamente se les concediera en el 2005 el premio Nobel en medicina.

Helicobacter pylori, es una bacteria Gram—y se considera como el agente etiológico de las úlceras gástrica (50%) y duodenal (80%), así como del cáncer gástrico y del linfoma que afecta al tejido linfático de la mucosa gástrica. Cuando se erradica de una comunidad, literalmente desaparecen las enfermedades mencionadas, sin embargo el problema es de proporciones mayores porque más de la mitad de la población mundial está infectada por esta bacteria y actualmente se trata únicamente a las personas sintomáticas, lo que deja fuera a muchas portadoras que siguen contaminando a quienes les rodean, influyendo sin duda las condiciones socioeconómicas. La cepa de *H. pylori* que tiene el gen *cagA* se considera como la más virulenta y se asocia con úlceras duodenales.

H. pylori genera un periodo relativamente largo de infección subclínica que ocasiona inflamación de la mucosa gástrica, la cual se hace más o menos evidente

por la interacción entre el huésped, la bacteria y el medio ambiente. La gastritis crónica lleva a la atrofia de la mucosa con la pérdida del funcionamiento de la porción secretora de ácido del estómago y aunque *H. pylori* en sí no causa cáncer, se considera como un *carcinógeno definitivo*, ya que la lesión de la mucosa sí está directamente relacionada con la aparición de la neoplasia.

Así mismo, se ha demostrado sin duda la asociación de *H. pylori* con el linfoma proveniente del tejido linfático de la mucosa gástrica, al que antes se le conocía como “pseudolinfoma”, por su curso indolente. El 70% de ellos remiten, quizá por la desaparición de los estímulos antigénicos, después de la erradicación de la bacteria. En relación a la dispepsia (Gr. *Dys* = mala + *peptein* = digerir), no existe evidencia funcional de su asociación con la infección, sin embargo se le ha documentado en el 10% de los pacientes con el dato clínico, que mejoran automáticamente al momento de iniciar el tratamiento de erradicación. Obviamente éste no sólo se debe efectuar en sujetos con los síntomas, sino en todos aquellos en los que se demuestre la presencia de la bacteria, ya que esto evitará la aparición de úlcera péptica y cáncer gástrico.

En relación a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, aunque podrían existir algunos datos contradictorios, parece ser que no tiene nada que ver la infección, ni se mejora al manejarse con medidas de erradicación. Es más, quizá aquellos que tienen reflujo, pero que cursan con gastritis atrófica, se encuentran protegidos de los síntomas ya que no producen ácido en cantidades suficientes como para despertar las molestias, las cuales podrían aparecer una vez que se trate la infección.

En conclusión, actualmente, es indispensable eliminar la presencia de *H. pylori*, en todo paciente que en el que se sospeche o compruebe la presencia de úlcera duodenal o gástrica, así como en los portadores de linfoma de bajo grado, gastritis atrófica, familiares de pacientes con cáncer gástrico y dispepsia en estudio, incluyendo quienes ingieren antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los esquemas de manejo son muy efectivos, empleando algún inhibidor de la bomba de protones y antibióticos como amoxicilina, metronidazol y claritromicina. La duración recomendada del tratamiento de erradicación es de dos semanas, aunque continuamente se están evaluando diversos esquemas.

La *enfermedad péptica ulcerosa*, habitualmente se localiza en el estómago y el duodeno proximal. Se caracteriza por el daño mucoso secundario a la acción de la pepsina y la secreción del ácido gástrico. Con menor frecuencia se presenta en el esófago inferior. En casos en los que existe un estado hipersecretor como el síndrome de Zollinger (1903-1992)-Ellison (1918-1970) se les localiza en sitios inusuales como el duodeno distal y el yeyuno. También se llegan a encontrar en las hernias hiatales y en los sitios en donde se asiente mucosa gástrica ectópica, como el ya mencionado divertículo de Meckel.

El 70% de los casos se presentan en personas entre los 25 y los 64 años de edad y al *H. pylori* (48%), también se suman como agentes causales el uso de AINES (24%), esteroides, cloruro de potasio, bifosfonatos y drogas anticancerosas como el fluorouracilo. Otros estados patológicos en los que también se encuentran, son los casos de infecciones por citomegalovirus y tuberculosis, así como enfermedad de Crohn, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, sarcoidosis y problemas

mieloproliferativos. Así mismo, llegan a presentarse las llamadas úlceras de estrés en casos de enfermedades graves e hipovolemia. En todos los casos mencionados, lo que sucede es que se pierde la integridad de la mucosa gástrica, que debe estar protegida invariablemente por una capa de muco-polisacáridos que se producen en las células productoras de moco en el estómago y el duodeno. La capacidad de neutralización que tienen estos muco-polisacáridos se refuerza con la presencia de iones de bicarbonato. El estómago es un órgano muy sensible a la hipovolemia, lo que explica por qué, en situaciones de crisis, se lesiona con tanta facilidad.

Las *úlceras pépticas*, son unos cráteres deprimidos, que penetran a través de la musculares mucosa hacia la submucosa, con fibrosis, una base homogénea y evidencia de intentos de reparación, tejido de granulación y arteritis obliterante, algunas veces se llegan a apreciar terminaciones nerviosas entre el tejido fibroso. Las agudas son superficiales y muestran en su superficie exudado fibrinopurulento, eritema, irregularidades en su base y edema. Las duodenales rara vez son malignas, pero hasta el 5% de las gástricas lo son y se pueden diferenciar la mayoría de las veces por su apariencia. Así, las benignas son de bordes redondos, bordes lisos, pequeñas, con pliegues radiados, sin ninguna masa y localizadas generalmente en el antro o en el canal prepilórico. Las malignas habitualmente tienen bordes irregulares, indurados, desbordados, grandes, sin pliegues cerca del borde, con una masa y localizadas casi siempre más proximales. Algunas son francamente “ambiguas”, es decir no es posible estar seguro de su origen y *nunca* hay que establecer el diagnóstico sin el estudio histopatológico, tomando por lo menos siete muestras del borde de la lesión y de su fondo; obviamente esto sólo se puede efectuar en condiciones electivas, nunca durante un episodio agudo de hemorragia o inmediatamente después, ya que esto en sí mismo puede reactivarla.

Cuando una úlcera péptica no responde al esquema adecuado entre ocho y doce semanas después de su inicio, se debe considerar como *refractaria* a tratamiento, lo que puede suceder por que la infección por *H. pylori* es resistente o probablemente porque se continuó con la ingesta de los AINES, quizás porque por su gran tamaño requiera de más tiempo, tal vez por cierta tolerancia a los medicamentos, porque se trate de un estado hipersecretor o porque es maligna. La cirugía está indicada para aquellos casos en los que hay intolerancia a los medicamentos, imposibilidad de seguir el esquema de manera adecuada, o los que hayan tenido varias recaídas. Entre las opciones para las duodenales, se encuentran alguna de las variedades de vagotomía o la gastrectomía parcial. Para las gástricas, casi siempre se prefiere la gastrectomía parcial.

Las úlceras pépticas, pueden dar origen a hemorragia gastrointestinal (15%-20%) y ser causa de muerte sobre todo en pacientes ancianos; en el 20% de los casos, es la primera manifestación de la enfermedad ulcerosa. La perforación se da en entre el 2% y el 10% y generalmente se localiza en la cara anterior del duodeno (60%) aunque puede darse en el antro (20%) o en la curvatura menor (20%) lo que genera peritonitis aguda. Los cirujanos tienen la impresión que las úlceras anteriores se perforan y que las posteriores se perforan. La obstrucción al vaciamiento gástrico es menos común y sólo se presenta entre el 5% y el 8%. Habitualmente se da en casos refractarios al manejo, de larga evolución y casi

siempre se localiza en el canal prepilórico en donde se genera una estenosis como resultado de la inflamación aguda, espasmo, edema y/o cicatrización y fibrosis. En general este tipo de situaciones, son cada día menos frecuentes.

El *doble piloro* es una variante de fistula gastroduodenal, y consiste en un canal accesorio que va del estómago distal hacia el bulbo duodenal, de tal forma que el antro gástrico y el bulbo se conectan por dos aperturas, separadas entre sí por un puente. Generalmente la fistula se desprende de la curvatura menor (75%) y entra por la cara superior del bulbo duodenal. La mayoría de las veces es una complicación de la enfermedad péptica, pero también se han reportado casos a todas luces congénitos. Se considera que tiene una incidencia de 0.08% por cada 2500 estudios endoscópicos. Lo más probable es que la úlcera, sea antral o duodenal, ocasione inflamación lo que motiva que se peguen las paredes y la “penetración” de la úlcera da origen a la comunicación anormal a través de un trayecto fistuloso.

Es evidente que el problema de las úlceras pépticas, sigue existiendo, pero definitivamente su frecuencia y gravedad han disminuido considerablemente, sin embargo, su presentación en personas ancianas sigue teniendo una gran morbimortalidad. Los nuevos recursos de diagnóstico por endoscopia e incluso las posibilidades terapéuticas que se pueden efectuar con este procedimiento para complicaciones graves como la hemorragia, también han mejorado el pronóstico.

El *cáncer de estómago*, después del pulmonar, es la segunda causa de muerte relacionada a neoplasias malignas. La sobrevida a cinco años, depende del estadio del tumor al momento del diagnóstico; actualmente hasta el 62% lo logra, pero cuando la neoplasia ya se ha extendido a ganglios linfáticos regionales, disminuye a 22% y si ha comprometido a otros órganos, es de tan sólo el 3%. Desgraciadamente la mayoría de ellos se diagnostican en estadios avanzados cuando la opción quirúrgica ya no es curativa y en los cuales la quimioterapia y la radioterapia, dan malos resultados.

Se sabe de una secuencia bien definida en la que la *gastritis crónica* y la *displasia epitelial gástrica* (DEG) preceden a la mayoría de los adenocarcinomas gástricos. La secuencia *inflamación-metaplasia-displasia-cáncer* se parece a otras patologías gastrointestinales que están relacionadas con riesgo elevado de cáncer, como sucede con el reflujo gastroesofágico y la enfermedad inflamatoria del colon. Colectivamente las alteraciones morfológicas que preceden al cáncer, se denominan *estados preneoplásicos* o precursores del cáncer gástrico. Algunos como la atrofia mucosa o la metaplasia intestinal, sólo indican un riesgo mayor, mientras que otros, como la DEG, representan un verdadero precursor de la lesión maligna. Según Lauren, el cáncer gástrico se puede clasificar en los tipos intestinal y difuso; la variedad más diferenciada es la intestinal, está íntimamente relacionada a la infección por *H. pylori* y se asocia a lesiones displásicas bien definidas. En contraste, las lesiones precursoras del tipo difuso, de las que se entiende poco, están compuestas por células pobremente diferenciadas y con poca cohesión,

La *atrofia gástrica*, se define como la pérdida de los elementos glandulares de la mucosa nativa y su reemplazo con glándulas metaplásicas o fibrosis. En consecuencia lo que está reflejando es la desaparición de las glándulas oxínticas en el cuerpo y el fundus o de las mucosas en el antro. La evaluación de los tumores

gástricos del tipo intestinal, muestra evidencia de atrofia aun en ausencia de metaplasia intestinal, lo que sugiere que la atrofia es un mejor indicador de riesgo cancerígeno que la propia metaplasia intestinal. Un hecho bien conocido, es el que estas lesiones desaparecen después del tratamiento de erradicación de *H. pylori*, aunque con ello, no se elimina del todo el riesgo de cáncer. La atrofia también se ha relacionado con metaplasia de glándulas pseudopilóricas en la mucosa del cuerpo gástrico en donde las oxínticas, son sustituidas por mucosas. Lo que este tipo de metaplasia expresa es una relación más íntima con cáncer que la intestinal. Finalmente, aún no es posible establecer con certeza cual es el papel preciso de la atrofia gástrica en la patogénesis del cáncer, pero podría estar relacionada a que el pH más elevado, permite el crecimiento bacteriano y la reducción de nitrógeno, lo que a su vez puede generar metaplasia.

La metaplasia intestinal puede ser más o menos completa dependiendo de que tanto se asemeja a la mucosa intestinal, pero ello no es en sí muy sensible ni específico como para orientar a un seguimiento adecuado. Es más, se trata de un acontecer no raro, que se acentúa con el paso de los años. La extensión de la atrofia junto con la de la metaplasia intestinal, son mejores indicadores de la gravedad y del riesgo para cáncer, lo que obliga a un mapeo cuidadoso de la mucosa, ya que al paso de los años, se incrementa el riesgo de neoplasia, a pesar de haberle dado tratamiento de erradicación.

En entre el 40% y el 100% de las piezas quirúrgicas de casos operados por adenocarcinoma gástrico temprano, se ha encontrado evidencia de DEG de alto grado, lo que también sucede entre el 8% y el 80% de los avanzados. En los años 80 del siglo pasado, se definió a la displasia como *“un epitelio inequívocamente neoplásico que puede estar asociado o dar origen a un adenocarcinoma invasor”*. La DEG es muy alta en las zonas en donde el cáncer gástrico también lo es, como China o Colombia (0.5% a 3.75%). Lógicamente el riesgo de neoplasia, depende de las variaciones genéticas de las poblaciones y algunos factores ambientales como es la prevalencia de la infección por *H. pylori*.

La frecuencia de DEG también está relacionada a la patología de base, así por ejemplo, en los casos de anemia perniciosa se ha reportado hasta en el 40% de los pacientes, sin embargo, comparados con la población general, el incremento del riesgo para adenocarcinoma es relativamente moderado. Los pacientes con poliposis familiar adenomatosa (PFA) son más propensos a presentar displasias planas o polipoides, localizadas típicamente en el antro, la mayoría de las veces es múltiple y afecta desde el 2% hasta el 50% de los enfermos. Otros que parecen encontrarse en mayor riesgo son algunos subgrupos como los sometidos a gastrectomía con un remanente gástrico y los portadores de hipertrofia gástrica gigante con hipoproteinemia (enfermedad de Ménétrier 1859-1935) y el síndrome de Peutz-Jegher. Aunque no está del todo definida la magnitud del riesgo en esas patologías, por sí acaso hay que vigilar muy estrechamente a estos enfermos.

La DEG es una proliferación epitelial neoplásica con atipia celular y arquitectónica. La mayoría tienen el fenotipo intestinal semejando adenomas colónicos, por lo que se le llama *displasia adenomatosa*, presentando abundantes glándulas tubulares cubiertas por células columnares atípicas con núcleos

hipercromáticos y pseudoestratificación. Otra variante, menos frecuente es la llamada *displasia hiperplásica* con un epitelio de tipo glandular pilórico con dilatación quística, de tamaño diverso y diferentes formas. El epitelio es cuboidal o de columnas bajas, con citoplasma eosinofílico y núcleo vesicular redondo u oval.

La displasia también puede aparecer en los pólipos gástricos hiperplásicos, sobre todo en aquellos mayores de 2 cm. Se consideran que estos cambios se dan entre el 1.8% y el 16.4%. Es muy rara en los pólipos esporádicos del fundus, pero es prevalente en los asociados a poliposis familiar, los cuales se llegan a localizar en el fundus en el 7% y el 51% de los pacientes y de ellos del 25% al 42% ya muestran displasia. A pesar de que se han reportado casos de cáncer que se originaron en los pólipos de las glándulas del fondo, la mayoría de los que se originan en la poliposis familiar, están asociadas a adenomas.

La *displasia tubular del cuello glandular*, es muy rara, pero se piensa que puede ser precursora de un tipo de carcinoma gástrico difuso que se presenta más en epitelio gástrico no metaplásico. Las células típicas son pálidas, alargadas, poligonales, confinadas a la membrana basal y ocupan sólo la zona del cuello de la glándula, sin afectar tanto a la superficie mucosa como a las glándulas profundas.

Las displasias se califican en de *bajo y alto grado*. En las de *bajo grado*, las células tienen pocos cambios arquitectónicos y sólo se presentan algunas atipias moderadas. En ocasiones, la mucosa inflamada o en regeneración puede mostrarse con alguna atipia celular y actividad mitótica aumentada, lo que hace que se le confunda con la displasia. En las de *alto grado*, el epitelio se caracteriza por anomalías bien definidas, tales como apelotonamiento glandular, ramificaciones, formación de digitaciones y deshechos intraluminales necróticos. Las células son más cuboidales que columnares con una proporción núcleo-citoplasma más alta. Los núcleos son vesiculares, ovals o redondos, los nucleolos son prominentes y existe pérdida de la polaridad celular. Las mitosis son numerosas y se suelen identificar muchas atípicas. Actualmente, la OMS define como *carcinoma*, a la invasión de la lámina propia.

El diagnóstico de displasia gástrica debe alertar al médico tratante sobre el riesgo, por variable que sea, de que el paciente puede llegar a presentar cáncer. Varias revisiones señalan que la displasia moderada involuciona entre el 38% y el 75% de los casos, persistiendo entre el 19% y el 50%. En contraste, la de alto grado, sólo regresa en 16% de los pacientes y persiste entre el 14% y el 58%. En la de bajo grado, la progresión hacia adenocarcinoma es del 23% en un periodo de entre 10 meses a cuatro años. En contraste, la transformación maligna en la de alto grado, varía entre el 60% y el 85% en un periodo promedio de 4 a 48 meses.

El paso final de la secuencia carcinogénica, es la aparición del *adenocarcinoma intramucoso*, que se parece mucho a la displasia de alto grado, pero que se distingue de ella por la ya mencionada invasión a la o a través de la membrana basal epitelial. Sin embargo, el carcinoma intramucoso, tiene muy poco potencial metastático (10%) y si no existe invasión submucosa, pueden ser manejados como una displasia de alto grado. Aunque cada caso es individual, en general, las displasias de bajo grado se observan y se siguen con biopsias periódicas. Los pacientes con displasia de alto grado, pólipos adenomatosos grandes o adenocarcinoma bien diferenciado,

de no más de dos cm deben ser sometidos a tratamiento definitivo, generalmente con remoción completa de la lesión mucosa por endoscopia. Aquellos con un componente submucoso, deben ser tratados quirúrgicamente.

La mayoría de los adenocarcinomas gástricos son el resultado de la combinación de factores predisponentes ambientales, y anomalías genéticas y epigenéticas. A pesar de la posibilidad de erradicar la infección por *H. pylori*, el hacerlo en si no elimina por completo el riesgo de desarrollar cáncer gástrico; debe quedar claro que, el diagnóstico de displasia, exige una vigilancia estricta de los enfermos y en su caso tratamiento endoscópico o quirúrgico.

El *síndrome familiar de cáncer gástrico difuso*, es autosómico dominante, hereditario y se ocasiona por mutaciones en el gen CDH1, localizado en el cromosoma 16q22.1, lo que reduce la producción de E-caderina, una molécula de adhesión epitelial. Esto hace que el tejido bien diferenciado se convierta en un epitelio pobremente diferenciado con menos uniones célula-célula, con un fenotipo infiltrativo de células no cohesivas y pérdida de su arquitectura. En el 50% de los casos se presenta un carcinoma pobremente diferenciado muy agresivo. Se extienden de una manera paqueteoide, mostrando células en anillo de sello entre el epitelio glandular y dentro de la membrana basal, antes de invadir hacia la lámina propia. La expresión de E-caderina, también está disminuida en otras neoplasias como las del esófago y el colon, pero es mucho más frecuente en los carcinomas invasores tubulares de la mama y en el 30% de los carcinomas gástricos difusos. En estos casos, la vigilancia endoscópica, no es útil, por lo que algunos grupos recomiendan gastrectomía profiláctica y reconstrucción con Y de Roux (1857-1934).

Como se mencionó, el cáncer gástrico localizado puede tener una sobrevida de por lo menos 5 años de hasta el 62% en los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente, siempre y cuando no se haya extendido hacia los ganglios linfáticos, en cuyo caso la gastrectomía y el manejo con quimio o radioterapia, son infructuosos. Lo trágico, es que un paciente llegue a ese estadio cuando el diagnóstico visual está a la mano por medio de la endoscopia, que es un procedimiento sencillo. Por ello se recomienda que a todo sujeto con sintomatología digestiva que sugiera patología gástrica, por vaga que sea, se le efectúe un estudio completo, ya no se diga en los que tienen antecedentes familiares, positividad a infección por *H. pylori* y aquellos que han sido refractarios a los tratamientos convencionales.

Es conveniente tomar en cuenta que, a pesar de que el cáncer gástrico tiende a decrecer entre la población en general, la incidencia entre los ancianos va a aumentar a medida que se incrementen las expectativas de vida. Lógicamente el cirujano estará tratando pacientes con otros problemas además del gástrico, entre los que se incluyen infarto cerebral, enfermedad coronaria, hipertensión y disfunción renal. Sin embargo, el manejo debe ser idéntico al de sujetos más jóvenes, ya que la edad en si no altera el pronóstico.

La *enfermedad de Ménétrier*, también conocida como *gastropatía hipoproteinémica hipertrófica*, es una alteración premaligna del estómago que se caracteriza por pliegues gigantes hipertróficos en el fundus, con aumento de la secreción mucosa, hipoclorhidria e hipoproteinemia debida a la pérdida selectiva de las proteínas plasmáticas a través de la mucosa gástrica. Aunque su causa se

desconoce, se le ha asociado en niños, a infecciones por citomegalovirus y se ha pensado también es su relación causa-efecto con *H. pylori*. Al momento del diagnóstico o durante el seguimiento de estos casos, se encuentra cáncer del estómago. Se ha pensado que dentro de su patogénesis interviene un aumento en la señalización del receptor de factor de crecimiento epidérmico. En general el manejo consiste en la gastrectomía.

La *gastritis autoinmune* se caracteriza por atrofia del cuerpo y el fundus gástrico, que coincide con la presencia de autoanticuerpos contra la célula parietal y el *factor intrínseco* que producen. La autoagresión crónica a la bomba de protones, termina por ocasionar disminución de la secreción ácida, hipergastrinemia y *anemia por deficiencia de hierro* que afecta a entre el 20% y el 40% de estos pacientes. En estadios avanzados, se puede llegar a presentar *anemia perniciosa* por deficiencia de vitamina B12. Así mismo hasta en el 10% de los pacientes con éste tipo de gastritis, existe predisposición a presentar carcinoma y/o adenocarcinoma gástrico. El antro no se compromete, sólo lo hace el fundus y el cuerpo gástrico. Existe hipo o aclorhidria, gastrina sérica elevada y concentraciones bajas de pepsinógeno I. La hipergastrinemia ocasiona hiperplasia de las células semejantes a las enterocromafines (CSEC) de la mucosa oxíntica, la que puede progresar a displasia y tumores carcinoides gástricos (TCG). Hasta la fecha, no está claro si *H. pylori* puede ocasionar el problema, pero la recomendación es que se investigue su posible presencia y en su caso se trate en todos los sujetos con atrofia gástrica, metaplasia intestinal e hipo o aclorhidria.

La endoscopia permite identificar una mucosa brillante y rojiza en las zonas afectadas (fundus y cuerpo), lo que se debe a que el adelgazamiento mucoso permite ver los vasos submucosos. La pared del estómago se adelgaza y los pliegues se aplanan o desaparecen. Las biopsias, demuestran infiltrados linfocíticos tanto en la submucosa como en la lámina propia. En casos más avanzados, se encuentra franca disminución de las células oxínticas, las que son substituidas por estructuras glandulares cubiertas por células que contienen moco y que se asemejan a las de la mucosa intestinal (metaplasia intestinal). Ya se mencionó la proliferación de las CSEC.

Se trata de una enfermedad relacionada con la edad, de hecho, sólo tiene una prevalencia del 2.5% en la tercera década de la vida, pero del 12% en la octava y ésta es mayor en aquellos pacientes portadores de problemas autoinmunes como la diabetes tipo I y enfermedad tiroidea autoinmune. También se le ha considerado como una participante en el síndrome autoinmune poliglandular tipo 3. La anemia perniciosa se asocia al 4% de los diabéticos tipo I, y a entre el 2%-12% con enfermedad tiroidea autoinmune, al 6% de los que padecen enfermedad de Addison, al 9% con hiperparatiroidismo primario y al 3%-8% con vitiligo.

Los TCG se originan de la hiperplasia/displasia de las CSEC, inducida por la hipergastrinemia y llega a afectar a entre el 4% y el 9% de los portadores de la gastritis autoinmune y anemia perniciosa, de hecho, el 85% del total de todos los carcinoides, están asociados a estas patologías. El diagnóstico se efectúa por endoscopia y con estudio histológico empleando la inmunotinción para *cromogranina A* (CgA) y/o la enolasa neuronal-específica. La determinación sérica de la propia CgA, indica la

presencia de una gran masa de CSEC y tiene, para efectuar el diagnóstico de tumores neuroendócrinos, una especificidad del 85%-90% y una sensibilidad del 70%-80%. En consecuencia, la recomendación es que a todos los enfermos con anticuerpos contra las células parietales, sobre todo los que tienen hipergastrinemia, se les efectúe además de gastroscopía y biopsias del fundus y el cuerpo, determinaciones séricas de CgA.

Los TCG, son lesiones relativamente benignas, que dan metástasis en menos del 10% de los casos y rara vez ocasionan la muerte. Se ha empleado octreótido con el objeto de reducir la hipergastrinemia. El manejo adecuado está determinado por el tamaño de la lesión y va desde la remoción endoscópica de lesiones pequeñas, hasta la antrectomía y el seguimiento endoscópico.

Algunos grupos han reportado que los pacientes con gastritis autoinmune y anemia perniciosa, tienen un riesgo de 3 a 6 veces mayor de padecer cáncer gástrico, que la población normal. La prevalencia de carcinoma gástrico en pacientes con anemia perniciosa es de 1%-3% y el 2% de los que la padecen cursan con anemia perniciosa. La aclorhidria, el crecimiento bacteriano y la formación de compuestos N-nitroso, pueden ser promotores del cáncer gástrico, así como de la ingesta de dietas con altos contenidos de sal. Todos los pacientes con anemia perniciosa, deben ser vigilados por endoscopia, sobre todo aquellos con displasia; los pólipos deben ser removidos y es indispensable el manejo quirúrgico para los adenocarcinomas.

Los *linfomas* no-Hodgkin (LNH), generalmente se originan en los ganglios de las cuencas linfáticas, pero también lo hacen en sitios extraganglionares y entre el 10% y el 15% de todos los LNH se dan en el tubo digestivo. Cerca de la mitad lo hacen en el estómago. Entre los factores de riesgo para este tipo de LNH gastrointestinal se encuentra la infección por *H. pylori*, la inmunosupresión por trasplante de un órgano, enfermedad celiaca y enfermedad intestinal inflamatoria. También se reconoce su asociación con el adenocarcinoma gástrico. Los pacientes son en su mayoría de la séptima década de la vida y afecta por igual a ambos sexos.

Los *linfomas gástricos primarios* son LNH y se dividen entre los de bajo grado o indolentes y los de alto grado o agresivos. Los de bajo grado se diseminan lentamente; la mayoría de las veces se originan del tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM) por la infección crónica por *H. pylori*. Los de alto grado, pueden ser “la continuación” de uno de bajo grado o aparecer “de novo” con diseminación a los ganglios linfáticos, los órganos adyacentes o incluso a distancia, siendo mucho más agresivos; hasta en 35% de los casos coinciden lesiones de bajo grado, lo que indica que hubo progresión de las menos agresivas hacia las más peligrosas. En los dos tercios restantes no hay componente de bajo grado, existiendo controversia sobre el asunto, ya que podría ser el caso de que todas las células se transformen en la de alto grado o bien que la lesión hubiese iniciado desde un principio como tal.

El TLAM es un tejido linfoide especializado, que se asocia a ciertos epitelios, entre los que se incluyen las placas de Peyer del ileon y el anillo de Waldeyer de la nariz y orofaringe. Se cree que el del intestino responde a antígenos dentro de su luz y con ello genera inmunidad mucosa. La mucosa gástrica habitualmente *no tiene* tejido linfático y se piensa que se origina por la presencia crónica de antígenos vs. *H. pylori*, los que ocasionan una respuesta inflamatoria, que finalmente conlleva

al desarrollo de una reacción oligoclonal, seguida de una lesión linfoproliferativa monoclonal de células B, las que se transforman en linfoma TLAM. Podría ser que todo este proceso dure muchos años.

Una de las características morfológicas de los TLAM de bajo grado, es la monotonía del infiltrado por células linfoides pequeñas y medianas con un componente variable de células plasmáticas. Las glándulas gástricas se ven reemplazadas por linfocitos pequeños o células monocitoides B. Los de alto grado se caracterizan por la presencia de muchos blastos que forman hojas o racimos y que acaban por eliminar toda presencia de tumor de bajo grado.

Por medio de la endoscopia, se encuentra desde gastritis superficial y úlceras poco profundas, hasta la presencia de pliegues engrosados irregulares con infiltración difusa, ulcerados y dando un efecto de masa la cual pueden ser exofítica semejando adenocarcinoma. El US endoscópico permite saber el grado de infiltración de la pared y se deben tomar biopsias de las lesiones así como del antro para evaluar la infección por *H pylori*. La evaluación completa del caso se hace con el estudio de la médula ósea, así como la TAC de tórax, abdomen y pelvis.

Algunos casos son ocasionados por *Helicobacter heilmannii* y en otros simplemente no es posible demostrar la presencia de ninguna cepa de helicobacter, sin embargo, aún a estos hay que darles tratamiento de erradicación, teniendo en cuenta que pueden ser portadores de translocación t(11:18) y no responder al manejo antibiótico, por lo que deben manejarse con radio y/o quimioterapia. Además puede ser posible que en casos raros, exista linfoma **no** TLAM, que requiere tratamiento con radio y/o quimioterapia. La cirugía ha pasado a un segundo plano, siendo sólo de utilidad en el manejo de algunas complicaciones o en los, cada día menos frecuentes casos de enfermedad local persistente.

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEG) son los más frecuentes (80%) de las relativamente raras neoplasias mesenquimatosas y se presentan habitualmente en pacientes mayores de 40 años, aunque ocasionalmente se encuentran en niños, en donde se asocian con la triada de Carney (leiomiocarcinoma gástrico, condroma pulmonar y paraganglioma extraadrenal). Se citan en este apartado, porque su principal localización es el estómago, aunque pueden encontrarse en todo el tubo digestivo. Casi siempre son extraluminales, grandes (>5cm), bien circunscritos y heterogéneos. Algunos dan metástasis, otros permanecen asintomáticos por años. Comparados con los epiteliales, estos son francamente escasos. Probablemente se originen del "marcapaso intestinal" o de las células intersticiales de Cajal (1852-1934) del sistema nervioso autónomo. Estas células muestran típicamente el receptor transmembrana c-kit (CD117) que se puede determinar con un anticuerpo que se une al dominio de la terminal C de la molécula. Son tumores enigmáticos y de hecho hasta la fecha, a pesar de todas las investigaciones, no se cuenta con un solo signo confiable que pueda ser de utilidad en los estudios histológicos rutinarios de estas neoplasias, sin embargo los parámetros de actividad mitótica sirven como índice para diferenciar a los de bajo con los de alto grado. A parte de esta actividad, el tamaño del tumor es un dato confiable, de tal forma que entre más grande, más posibilidades de dar metástasis. La TAC, la RMN y la tomografía con emisión de positrones, son de utilidad para encontrar estos TEG. Cuando se

localiza un tumor por medio de la endoscopia, es conveniente efectuar mediciones con US endoscópico. Su patrón de diseminación, muestra cierta predilección por el hígado y el peritoneo aunque casi nunca cursan con ascitis. A pesar del gran tamaño que alcanzan, rara vez ocasionan obstrucción de la víscera. Antes se les llamaba leiomiomas, y es conveniente estudiar los cortes por medio de las técnicas inmunohistoquímicas para poder establecer un diagnóstico histológico preciso.

Otras lesiones tumorales gástricas.

Los *tumores mesenquimatosos* pueden ser lipomas, leiomiomas, leiomiomasarcomas, desmoides y del estroma gastrointestinal.

Los *pólipos gástricos* aislados, son lesiones que a menudo se encuentran por accidente durante estudios endoscópicos (82%), en la mayoría de los casos sólo se encuentran entre una y tres lesiones cuyos tamaños varían de 3 a 50 mm. La mayoría de las veces se localizan en el antro (61.0%) y el cuerpo (31.2%) y con mucho menor frecuencia en el cardias (5.0%) y en el fundus (2.8%). El 38.3% son sésiles, el 35% tienen una base ancha y el 26.6% son pediculados. La mayoría son hiperplásicos (77%) sin embargo, en el 19% se encuentra alguna neoplasia como adenoma tubular (10%), adenoma túbulovelloso (2%), neoplasia intraepitelial de alto grado (1%) o adenocarcinoma (6%). No es excepcional que se encuentre un foco de carcinoma sin que realmente importe su tamaño. La hiperplasia focal se considera como precursora de los pólipos hiperplásicos. En resumen, todos los pólipos mayores de 5 mm deben ser resecaados y estudiados adecuadamente, incluso de ser necesario, en caso de existir duda acerca de su origen, por dos patólogos. En ocasiones son múltiples y una manifestación más de la poliposis familiar adenomatosa.

La *linitis plástica*, **no es** un tumor. El calificativo de linitis (Gr. *linon* = hilo, hebra) plástica, lo empleo Brinton (1823-1867) para describir la proliferación fibrosa del tejido conectivo submucoso del estómago, como una manifestación del cáncer gástrico. Esa proliferación, hace que el órgano engrosado sea inelástico y rígido, como lo eran las botellas de cuero. Generalmente la reacción es a la presencia de las células en anillo de sello, pero se puede encontrar en la mama, en otras partes del tubo digestivo, y además ser consecuencia de la ingesta de sosa cáustica, sífilis, tuberculosis y sarcoidosis. En una época, las alteraciones en el estómago, también se llamaron además de enfermedad de Brinton, esclerosis gástrica y gastritis cirrótica.

Otras lesiones infecciosas del estómago.

La *sífilis gástrica* aunque no frecuente, existe y podría pasar desapercibida si no se tiene en mente dentro de los diagnósticos diferenciales de la patología gástrica. No es raro que se presenten con hemorragia gástrica perforación y obstrucción al vaciamiento gástrico. Por medio de la endoscopia, se pueden apreciar erosiones de la mucosa, úlceras poco profundas, hipertrofia de los pliegues y nódulos, lo que le hace muy semejante a los linfomas gástricos y a la linitis plástica; en el 85% de los casos existe aclorhidria. Las muestras de biopsia, teñidas con hematoxilina-eosina muestran inflamación crónica compuesta de un infiltrado celular linfoplasmacítico con o sin granulomas y a menudo con distribución perivascular. También se

llega a apreciar endarteritis obliterante. Lógicamente, lo descrito es bastante inespecífico, sin embargo, se pueden demostrar espiroquetas mediante la tinción de Warthin-Starry con plata. Las lesiones gástricas de la sífilis son manifestaciones tardías, es decir, secundarias y terciarias, y puede comprometer a adultos jóvenes. La histología no permite el diagnóstico definitivo, aún observando las espiroquetas. Claro, se podrá catalogar al caso como positivo de no encontrar evidencia de lesión neoplásica, con pruebas serológicas compatibles con sífilis y la desaparición de la lesión después del manejo adecuado. No hay que olvidar que la sífilis, sigue siendo “*el gran imitador*”s y que además no solo existe, sino que desgraciadamente a lo largo de los siglos, ha persistido en todas las sociedades.

La *histoplasmosis gástrica* es rara, sin embargo, hoy en día, existen pacientes manejados con inmunosupresión, lo que predispone a infecciones que anteriormente se consideraban excepcionales. Las lesiones gástricas por *Histoplasma capsulatum*, se aprecian como gastritis crónica, masas gástricas ulceradas y pliegues gástricos engrosados. La biopsia hace evidente a los organismos intracitoplasmáticos, los cuales casi bloquean el citoplasma de los histiocitos, en los especímenes teñidos con Schiff-ácido.

Otras alteraciones gástricas.

Los *cuerpos extraños* al igual que en las vías aéreas, en las digestivas son un problema de salud. En general, la mayoría de los que son deglutidos, en promedio, transitan por todo el aparato digestivo en una semana. Sin embargo, algunos ocasionan problemas serios, como son las agujas y palillos, que pueden penetrar la pared gástrica y originar abscesos en el hígado, una masa inflamatoria infiltrante del páncreas, y hasta perforación de la vena cava. Entre los factores predisponentes a este tipo de “accidentes”, se encuentra la pérdida de la sensibilidad del paladar por el uso de dentaduras, la ingesta de líquidos muy calientes o fríos, exceso de alcohol, comer rápidamente o tener el hábito de llevarse a la boca alfileres (costureras) o masticar palillos. La lista de los objetos ingeridos, no sólo es ¡inacabable, también es increíble! En general, se acepta que aquellos que tengan más de 20 mm difícilmente podrán flanquear al píloro. Algunas veces también se han encontrado . . . ¡abejas, y hormigas dentro de la cámara gástrica!

Durante siglos, se han descrito los *bezoares* (Farsi *p dzohr* antídoto a los venenos) y se encuentran en el estómago y los intestinos, tanto del hombre como de los animales. La mayoría son producidos por alimentos no digeribles que contienen celulosa o taninos de las frutas. En cuanto estos ingresan al estómago, el contacto con el jugo gástrico polimeriza los polímeros y forma un coágulo, sobre todo los que provienen de las frutas cítricas y el níspero. Los trico-bezoares se forman del pelo que se arrancan los niños y adultos con un trastorno psicológico denominado tricotilomanía. Los lactobezoares se originan cuando se alimentan a los recién nacidos con fórmulas muy concentradas. Algunos medicamentos como la nifedipina y antiácidos entre otros, así como nueces, cemento, pelusa de las frazadas, guijarros y bilis, se llegan a compactar formando un molde del estómago. En algunas ocasiones, están relacionados a gastroparesia.

La *gastroparesia* es una alteración que se caracteriza por retención gástrica consecutiva a vaciado gástrico anormal sin que influya causa mecánica alguna. Las formas más comunes son idiopática (36%), diabética (29%) y la asociada a cirugía gástrica (13%); también se le ha relacionado a infecciones virales, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la colágena y pseudoobstrucción intestinal. Se considera que afecta hasta el 4% de la población, manifestándose con algunos síntomas vagos e intermitentes o vómito incoercible de tal gravedad, que se debe manejar en el hospital.

Es posible que la diabetes ocasione daño nervioso autonómico, incluyendo neuropatía vagal en la cual se encuentra degeneración de la mielina. También se ha identificado deterioro de las fibras del músculo liso gástrico y fibrosis así como la presencia de cuerpos de inclusión. En coordinación con los nervios entéricos y el músculo liso, las células intersticiales de Cajal (CIC), tienen un papel fundamental en la regulación de la función motora gástrica. Un subtipo de las CIC, en la capa muscular, amplía la información de las neuronas entéricas a las células musculares lisas y otro subtipo, en los plexos mientéricos, genera despolarización eléctrica rítmica (ondas bajas) que se encargan de controlar la frecuencia y la dirección de las contracciones gástricas. En los casos de gastroparesia se encuentran alteraciones en las redes de las CIC.

Su asociación a virus es un hecho, aunque poco se sabe de su patogenia. Se ha encontrado como una complicación de infecciones por parvovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, varicela zoster y herpes simple. También se ha observado después de vacunación contra tétanos, ántrax y hepatitis.

Suele ser una complicación de la cirugía gástrica. Se considera un contratiempo de la vagotomía, aún de la altamente selectiva. Las gastroyeyunostomías en Y de Roux, a veces se complican con el síndrome de estasis de Roux, que se atribuyen a contracciones espásticas o retroperistálticas de la rama de Roux (1857-1926). No es rara su aparición cuando se emplea al estómago como sustituto del esófago torácico. Hasta el 50% de los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple con preservación del píloro llegan a presentar el problema y no es excepcional después del trasplante corazón-pulmón. Las derivaciones gástricas y la gastroplastía empleada para el manejo de la obesidad mórbida, cursan con retraso en el vaciamiento de los sólidos y la dilatación del fundus, lo que ocasiona sensación de plenitud, anorexia y pérdida de peso. No es un problema desconocido para los cirujanos que efectúan funduplicaciones de hiato por laparoscopia.

También coincide con casos de pseudoobstrucción intestinal crónica. Entre el 40% y el 60% de los pacientes con esclerodermia tienen retraso en el vaciamiento gástrico y en menor proporción los que padecen lupus eritematoso. Una causa infecciosa que típicamente genera problemas de ésta naturaleza es la enfermedad de Chagas, que además de la acalasia, puede ocasionar gastroparesia, megaduodeno y problemas crónicos de tránsito intestinal.

El *vólvulo gástrico* es una enfermedad rara que generalmente se presenta en la quinta década de la vida, aunque se han encontrado en niños. Puede ser de presentación aguda, en cuyo caso constituye una emergencia abdominal o crónico,

haciéndose el diagnóstico accidentalmente por la PA de tórax o durante el estudio de molestias gastrointestinales vagas, con medios de contraste.

Se caracteriza por la rotación anormal del estómago de más de 180° sobre su eje y se clasifica en órgano-axial, cuando la rotación es sobre el eje longitudinal, en mesenterio-axial cuando lo hace sobre el eje horizontal o mixto cuando existe una combinación de ambos.

Se presenta en el 30% de los casos como *primario*, es decir sin asociación con alguna otra anomalía atribuyéndose a la laxitud de los ligamentos. El *secundario* se asocia a hernias paraesofágicas, defectos adquiridos del diafragma, bandas abdominales y adherencias localizadas.

Cuando se presenta de forma aguda, se angula el cardias y lógicamente se reduce la luz esofágica, lo que impide el vómito y dilata al estómago. Cuando el lector atiende a un paciente en urgencias, con dolor epigástrico severo, *arqueadas sin vómito* y la *imposibilidad* de pasar una sonda hacia el estómago distendido, recuerde pensar en esa posibilidad.

El manejo es quirúrgico, pero no tan sencillo en los primarios, porque existe la tendencia a recurrir; requiriéndose de ingenio para lograr una buena fijación del estómago, lo que no siempre se logra por medio de una gastrostomía.

En el segundo, más raro, el estómago rota entre la curvatura menor y mayor, considerándose como idiopático y rara vez con manifestaciones clínicas agudas.

Patología duodenal.

Ya se mencionó la enfermedad ulcerosa péptica, sin embargo es conveniente recordar que de encontrarse varias lesiones, se debe considerar la posibilidad de que sean un componente del síndrome de Zollinger-Ellison, lo mismo si alguna de ellas está situada más allá de la segunda porción.

Las lesiones que se proyectan de la pared duodenal, son en orden decreciente de frecuencia quistes, pólipos inflamatorios, tejido pancreático aberrante, tumores del estroma gastrointestinal, lipomas y en último lugar adenocarcinoma y linfoma. Todos ellos no sólo se pueden diagnosticar por medio de la endoscopia, sino además ser removidos cuando el estudio es oportuno.

Es conveniente mencionar en particular a la *hiperplasia de las glándulas de Brunner*, que como ya se mencionó, se abren en las criptas de Lieberkühn y son más abundantes en el duodeno proximal, aunque en ocasiones se localizan hasta en el yeyuno alto. La mayoría de las veces las hiperplasias son lesiones asintomáticas, pero cuando llegan a crecer más allá de los dos cm, llegan a ser causa de hemorragia del tubo digestivo o de obstrucción; es tan común que se encuentra en 1 de cada 50 estudios endoscópicos. Así mismo, entre el 5% y el 10% de los tumores duodenales benignos son ocasionados por lesiones de estas glándulas. Histológicamente, se ha empleado de manera indistinta los términos de hiperplasia y hamartoma de las glándulas de Brunner (1653-1727), aunque en realidad son diferentes, ya que en la primera, las glándulas proliferantes, conservan su arquitectura lobular con tabiques fibrosos que las separan los lóbulos hiperplásicos; en contraste, en la segunda, los hamartomas son polipoides y contienen una mezcla de componentes musculares,

glandulares y de grasa, incluyendo además acinos pancreáticos heterotópicos y conductos.

Parecen intervenir en su patogenia, la hipersecreción ácida, la uremia, la pancreatitis crónica y la infección por *H. pylori*. La mayoría de las veces son benignos, pero se han encontrado casos de adenocarcinomas, en los que se demuestra aumento de la expresión de antígenos p53. El carcinoma que se origina *de novo* de una de estas glándulas, es mucho más raro. La hiperplasia circunferencial puede llegar a ocasionar obstrucción duodenal, al igual que lo hace un pólipo grande; también son causa de ictericia obstructiva, pancreatitis y diarrea crónica.

Los *adenomas duodenales esporádicos*, se llegan a asociar a neoplasias colorectales, por lo que el paciente debe ser estudiado integralmente siempre que se identifiquen. Es conveniente señalar que el 95% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), tiene lesiones duodenales y de éstas el 5% progresan a malignidad. El hecho de que con alguna frecuencia se llegue a encontrar *cáncer ampular* obliga a que el endoscopista, no sólo presente particular atención a la zona, sino que efectúe las biopsias pertinentes a pesar del riesgo de la pancreatitis aguda. En ocasiones, se han descrito neoplasias duodenales extraampulares sincrónicas con displasia del ámpula.

La apariencia no basta para diferenciarles entre benignos y malignos, esto obliga a que la biopsia se haga con todo el cuidado del mundo, incluyendo anestesia general. Finalmente, los pacientes con poliposis familiar duodenal avanzada, tienen hasta el 36% de posibilidades de desarrollar cáncer y por ello habrá que considerar la duodenectomía profiláctica, ya que con esa conducta muchos grupos, ha abatido la mortalidad por ésta causa. De no aceptarse, se debe ingresar a los pacientes a programas de quimio-prevención.

El *síndrome de Zollinger-Ellison* (SZ-E), se caracteriza por la hipersecreción de *gastrina*, que ocasiona un estadio de hipersecreción ácida que genera enfermedad ulcerosa péptica refractaria, diarrea y/o perforación intestinal. Anteriormente, el manejo era exclusivamente la gastrectomía para aliviar las *consecuencias* de la hipersecreción gástrica. Con el desarrollo de los inhibidores de la bomba de protones, ésta se controla en el 100% de los individuos, por lo que la mutilación gástrica ya no es necesaria. Actualmente, el manejo va orientado a la *causa*, es decir a la identificación y resección del *gastrinoma* (tumor primario que secreta gastrina) y en su caso de las metástasis locoregionales o hepáticas para evitar el progreso de la enfermedad, lo que se puede lograr, mediante la resección quirúrgica, hasta en el 34% de los pacientes con gastrinoma esporádico, que es el responsable del 75% de los casos del SZ-E. El 25% restante está relacionado al síndrome de neoplasia endócrina múltiple I (NEM I).

Los gastrinomas crecen despacio, pero entre el 60% y el 90% son malignos; el 25 % aumenta de tamaño rápidamente.

El SZ-E se diagnostica por la determinación de gastrina sérica en ayunas y después de estimulación con secretina. Una vez que se reconoce la existencia de hipergastrinemia, se vuelve indispensable la localización de la(s) lesión (es). Para ello se recurre a TAC, US, RMN, etc. aunque no son muy útiles porque habitualmente

son lesiones tan pequeñas, que sólo el 10% de los gastrinomas duodenales, se diagnostican en el preoperatorio.

Actualmente se sabe que el sitio en donde se encuentran más gastrinomas es precisamente en el duodeno, tan es así, que se recomienda, además de la exploración manual, la endoscopia transoperatoria con trasiluminación y la duodenotomía para identificar las lesiones primarias que habitualmente son diminutas. Hasta en el 50% de los casos, al momento de hacerlo, ya existen metástasis a los ganglios linfáticos.

La mayoría de las lesiones (83%) se localizan en la primera y segunda porción, lo que no debe sorprender, porque la inmensa mayoría de las células G duodenales, se encuentran ahí; siendo raras en la cuarta porción (3.4%). El tamaño va de 0.2 cm a 2 cm de diámetro, pero la mayoría son <1 cm. Como se mencionó, muchos ya presentan compromiso linfático, habitualmente periduodenal o peripancreático.

Obviamente, también se encuentran ocasionalmente tumores provenientes de otras células secretoras de glucagón, polipéptido vasointestinal o somatostatina. Ha llamado siempre la atención el hecho que algunos de estos tumores coinciden con un adenocarcinoma; hasta la fecha algunos grupos piensan que ello se explica porque ambas células provienen de una célula epitelial común.

Los *tumores de células granulares*, habitualmente se encuentran en la piel, lengua y la mama. En el tubo gastrointestinal se les ha descrito en el esófago, estómago, colon, y las vías biliares. En el duodeno, se presentan o como un nódulo pequeño de 3 mm a 5 mm de diámetro o grandes de hasta de varios cm. La mayoría son asintomáticos y se les descubre por accidente. La mejor manera de estudiarles es con US endoscópico ya que tienden a estar por debajo de la mucosa. Las células se encuentran distribuidas en hojas sólidas de células alargadas, a veces poligonales, llenas de un citoplasma granular. Rara vez se malignizan, y cuando lo hacen se caracterizan por su rápido crecimiento, invasión a los órganos adyacentes, pleomorfismo nuclear y celular, con múltiples figuras mitóticas. También dan metástasis.

Los *divertículos duodenales* al parecer se encuentran entre el 11% y 22% de los casos de autopsia. La mayoría de las veces con hallazgos incidentales y se asientan en la cara interna de la arcada duodenal. Existe alguna discusión sobre qué hacer con ellos. En realidad el consejo general, es que cualquier paciente que se estudie por sintomatología digestiva, en el que se encuentre esta lesión, se siga examinando con detenimiento, ya que lo más probable es que esa **no** sea la causa. Pocos son yuxtapapilares, y en algunas comunicaciones se ha pretendido asociarles a litiasis del colédoco o a ictericia obstructiva, pero nadie ha podido comprobar, de manera contundente, la relación causa-efecto. Quizá la única justificación para manejar quirúrgicamente a alguna de estas dilataciones saculares, sea cuando en ella se quede el bario acumulado por varios días y que los síntomas sean inexplicables por otra causa o refractarios a tratamientos médicos adecuados. No hay que olvidar que el duodeno tiene recubrimiento peritoneal solo en su cara anterior y que siempre existe el riesgo de fístulas, sobre todo cuando se aborda distalmente a la zona de apertura de la papila, además, la experiencia de muchos autores después de la resección, es que . . . los pacientes simplemente . . . ¡siguen refiriendo los mismos síntomas que

motivaron la intervención! Obviamente, el hallazgo de una franca lesión sospechosa es sin discusión una indicación de manejo quirúrgico, el que estará determinado por la naturaleza de la misma. Antes se veían muchos divertículos secundarios en el bulbo duodenal, a consecuencia de úlcera péptica crónica.

La *obstrucción del duodeno* en los adultos, puede obstruirse por cuerpos extraños, úlceras fibrosas, tumores y compresión extrínseca. Dentro de los cuerpos extraños, es de interés referirse al síndrome I de Bouveret (1850-1929), ocasionado por el boqueo del canal de vaciamiento gástrico por un cálculo grande, procedente de la vesícula biliar, que llega a impactarse en ese sitio a través de una fistula colecistoduodenal. Ésta comunicación anormal, se ocasiona por la presión e irritación de un calculo biliar grande, que erosiona a través de las paredes adosadas de la vesícula biliar y el duodeno. Una variación a éste, es el bloqueo duodenal “bajo” en donde el cálculo se “atora” a la altura del ligamento de Treitz. Es más común en mujeres mayores, con vómito no biliar, cuyas placas tradicionales del abdomen, muestran aerobilia con estómago dilatado, sin niveles hidroaéreos y posible calcificación en la zona pilórica. Cuando la piedra se detiene en la cuarta porción, obviamente, los vómitos son biliares. El manejo es endoscópico, en algunas ocasiones por medio de litotripsia electro-hidráulica y en otras por medio de extracción quirúrgica. Hay que tener presente, que la mayoría de estos cálculos son *viajeros* prefiriendo al íleon terminal como su sitio de reposo.

Dentro de las causas extrínsecas, además de tumoraciones, vale la pena mencionar las compresiones vasculares.

Entre las malformaciones de la *vena porta*, una rama pasa por delante de la segunda porción y puede resultar en obstrucción evidente clínicamente. No hay que caer en la tentación de seccionarlas, el problema se resuelve con una derivación.

Otra compresión vascular duodenal se da por la llamada “pinza mesentérica” a la altura de la tercera porción que genera el síndrome de Wilkie. Se presenta en pacientes que han perdido peso de forma importante como aquellos con anorexia nerviosa, malaabsorción o estados hipercatabólicos. La zona anatómica se caracteriza precisamente porque es el sitio en donde pasa por la cara anterior del duodeno, la arteria mesentérica superior (AMS), quedando por detrás la aorta abdominal. Habitualmente existe un colchón de grasa y linfáticos alrededor de la AMS; cuando se pierde peso, éste desaparece y se “pinza” el duodeno, con lo que se genera la obstrucción. Al momento del diagnóstico, llama la atención la dilatación marcada del duodeno proximal. Otra causa de obstrucción en el mismo sitio es la rotación invertida del intestino, donde el duodeno pasa por delante del colon.

Una patología común en los países en vías de desarrollo, es la infestación por las “lombrices con gancho”, *Necator* (L. *nekátor* = asesino) *americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Se caracterizan por “engancharse” a la mucosa duodenal e intestinal y succionar sangre del huésped; *Necator americanus*, consume diariamente 0.03 ml de sangre, *Ancylostoma duodenale* 0.26 ml. Ambos secretan un anticoagulante para poder alimentarse cómodamente. Ocasionalmente, se presentan enfermos con anemia severa y sangre oculta en heces, por lo que dentro del procedimiento diagnóstico, se indica endoscopia. Algunas veces, además de eritema del antro, se pueden identificar los parásitos enganchados a la pared del duodeno distal.

Patología quirúrgica yeyuno-ileal.

*“Siempre ha sido mi axioma
el que las cosas pequeñas son
muchísimo más importantes”*

A. Conan Doyle (1859-1930)

El intestino delgado es difícil de estudiar visualmente ya que hasta la fecha no ha sido posible desarrollar tecnología que lo permita hacer con facilidad, algunos le consideran como la “última frontera” para lograr la evaluación visual de todo el tubo digestivo. Existen dos recursos, la enteroscopia de doble balón y el empleo de microcámaras que se degluten y transitan por el intestino. La primera tiene la ventaja de permitir la toma de biopsias e incluso efectuar polipectomias y dilataciones de estenosis, sin embargo aún no se ha perfeccionado del todo; se puede hacer por la boca o por vía rectal, siendo útil recordar que la zona en donde se asientan las placas de Peyer, siempre será el borde antimesentérico del intestino delgado. En contraste con la endoscopia por cápsula, esto no es tan fácil de ubicar. Además existen los estudios de imagen, empleando bario, aunque en realidad sus resultados han sido decepcionantes. Actualmente se cuenta con recursos de alta tecnología como la de computadoras que permiten técnicas de imagen de alta resolución como la TAC y la RMN que con el empleo de enterografía y enteroclis, facilitan el estudio adecuado del yeyuno-ileon con resolución espacial y temporal.

Enfermedades de origen genético (desarrollo).

El *síndrome de Peutz-Jeghers* (SPJ) es autosómico dominante, que se caracteriza por pigmentación mucocutánea y hamartomatosis gastrointestinal. Es una entidad cancerígena y quienes le padecen tienen 15 veces más riesgo de padecer cáncer que la población general. También es multiorgánica, ya que además de afectar al trayecto gastrointestinal, lo hace al páncreas, pulmones y los órganos reproductivos, precisamente por ellos las mujeres, al sumarse a los mamaros y del aparato reproductor femenino, tienen en general, hasta 20 veces más riesgo de padecer una neoplasia maligna

Un dato característico, que se debe considerar como un “*marcador cutáneo*”, es la presencia de lesiones, a menudo congénitas o que se hacen notar en la infancia, café azulosas o como puntos negros con melanina, Estas lesiones pigmentadas, son planas, irregularmente ovales y habitualmente con diámetro menor de 5 mm. La mayoría de las veces, se aprecian en los labios, las mucosas oral y nasal, la región periorbitaria, los codos, los dedos de las manos y pies, así como las regiones periumbilical y anal. En algunas ocasiones, además de las encías y el paladar óseo, hasta la lengua está comprometida. La mayoría de las lesiones pigmentadas de la piel desaparecen en la pubertad, pero las orales persisten la mayoría de las veces.

Los pólipos gastrointestinales, se presentan en cualquier sitio, pero tienen preferencia por el intestino delgado. Se pueden ulcerar y sangrar con lo que ocasionan anemia por deficiencia de hierro, y no es raro que sean causa de invaginación intestinal sobre todo entre la segunda y la tercera década de la vida. En el yeyuno-ileon, los pólipos son más grandes y numerosos. Generalmente

son multilobulados con una superficie papilar que microscópicamente semejan adenomas túbulovellosos. El epitelio cubre un típico *centro arbolado* de músculo liso. También se puede encontrar epitelio secretor de mucina *equivocadamente* colocado en la submucosa, muscularis propia e incluso más allá de la pared intestinal lo que hace que se le confunda con adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado. La displasia es rara, pero existe un aumento en el riesgo de cáncer colorectal y lesiones malignas extraintestinales, sobre todo en el páncreas, estómago, mama, ovarios, testículos y cérvix. En el 50% de las familias afectadas, se encuentra mutación del gene LKB1 (STK11), que regula las rutas de la apoptosis mediada por p53. Está localizado en el cromosoma 19b13 y se conocen 140 mutaciones. A medida que pasan los años, se va incrementando el riesgo de cáncer en los pólipos, siguiendo lo que se conoce como la secuencia hamartoma-adenoma-carcinoma. Es posible que en el futuro, la determinación precisa del tipo de mutación sea de utilidad para planear el tratamiento y efectuar la búsqueda de lesiones. En conveniente, efectuar el muestreo genético entre los familiares directos, pudiéndose descontinuar la vigilancia en los que no tienen la mutación.

Las neoplasias genitales femeninas, asociadas al SPJ, afectan, al cérvix y al endometrio. Las del ovario, se derivan de las células epiteliales y del estroma, presentándose tumor de túbulo anulares, seguido del de Sertoli, el epitelial mucinoso, así como el tumor seroso, y el hamartoma maduro. En mama habitualmente es ductal, pero también puede ser lobular. En el cérvix predomina el raro *adenoma maligno* y en el endometrio el adenocarcinoma. En el testículo de los varones prepúberes también se presenta el de Sertoli que además de calcificarse, ocasiona ginecomastia.

Las lesiones intestinales, deben seguirse, pero sólo las que sangran se deben manejar quirúrgicamente, al igual que las que ocasionan invaginación y las pocas que se descubren con evidencia de malignidad, lo que afortunadamente, por lo menos en el intestino delgado, es muy poco frecuente.

No hay que olvidar dentro del diagnóstico diferencial del marcador cutáneo, al *síndrome de Laugier-Hunziker*, una alteración rara, que comparte con el SPJ las mismas manifestaciones dermatológicas, sin tener nada que ver con el tubo digestivo.

Las *angiodisplasias* son menos comunes en el intestino delgado que en el grueso, sin embargo llegan a sangrar abundantemente e incluso ponen en peligro la vida.

Los *divertículos del intestino delgado* son raros y la mayoría de las veces son hallazgos incidentales por la TAC, estudios con bario o laparotomía. Pueden ser sitios de hemorragia, obstrucción o “encabezar” una invaginación. En algunas ocasiones se les relaciona con malaabsorción, síndrome de asa cerrada, *enterolitos* e incluso con bezoares los que se pueden desprender y ocasionar obstrucción ileal distal (íleo-bezoar). En conjunto, llega a crear un importante efecto de asas ciega, que se menciona más adelante.

La *pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática* (SOICI) es un problema de motilidad que se asocia a morbilidad seria. Se han descrito varios fenotipos histopatológicos (neuropáticos y miopáticos) pero una sola deficiencia de la *α actina*

en la capa circular del músculo liso yeyunal. La SOICI es una alteración en la cual el intestino falla en su función de propulsar su contenido sin que exista una obstrucción física de su luz. Los datos clínicos (distensión, vómitos, constipación intratable, dolor abdominal) y los radiográficos (niveles hidroaéreos) son responsables de muchas laparotomías “blancas”. En algunos casos se responsabiliza del cuadro a problemas endócrinos, neoplásicos o del tejido conectivo, pero en ausencia de ellos, que son la mayoría, es muy posible que existan factores genéticos y algunas veces hereditarios. Las alteraciones se encuentran en los plexos neuronales entéricos o en la muscularis propia y claro, su ubicación intramural impedía obtener biopsias adecuadas, afortunadamente las técnicas de invasión mínima, de las que ahora se dispone, permiten biopsias intestinales, con lo se obtienen muestras de espesor total lo que hace posible un estudio detallado microscópico y ultraestructural. Actualmente se empieza a hacer evidente que existen neuropatías y miopatías congénitas y adquiridas. El asunto es complejo, ya que tanto las resecciones como los estomas en estos enfermos agravan el asunto.

Enfermedades inflamatorias e infecciosas.

Las *enfermedades inflamatorias crónicas del intestino*, se originan en individuos susceptibles genéticamente, por una muy mal entendida respuesta inmune de la mucosa hacia la microflora intestinal y que, aunque tradicionalmente se han relacionado entre sí las del intestino delgado y las del colon, realmente son diferentes. No parece quedar duda el papel que juegan las bacterias, pero se desconoce cuales son los mecanismos moleculares que intervienen. La mucosa intestinal está expuesta, más que cualquier otro tejido del cuerpo humano, a la mayor concentración posible de antígenos bacterianos extraños. Todo parece indicar como ya se señaló anteriormente, que siempre existe un “diálogo activo” entre la microflora, las células epiteliales intestinales y las células inmunes de la mucosa. En éste contexto, las respuestas inmunes innatas que reconocen algunos productos bacterianos como los lipopolisacáridos, son básicas en esta homeostasis intestinal. Para esto, el papel de los receptores inmunológicos es fundamental, ya que deben disponer de una *memoria de patrones moleculares* que les permitan reconocer entre los que son comensales de los francamente patógenos. Estos receptores se encuentran en todas las células intestinales, pero sobre todo en las dendríticas y los macrófagos de la lámina propia. Dado que se involucra el sistema inmune innato en la modulación de las respuestas de las células T, seguramente se comprometen antígenos bacterianos que estimulan las respuestas de las CD4+T. De hecho, se han identificado a los linfocitos CD4+T como las células efectoras responsables contra la microflora intestinal. Lógicamente, es menos probable que éste sea el mecanismo de todas las lesiones extraintestinales.

La *enfermedad de Crohn* (enteritis regional) es una enfermedad inflamatoria intestinal, con preferencia a localizarse en el ileon terminal, pero que se llega a encontrar en el tubo digestivo desde la boca hasta el ano, e incluso en la piel y las vías aéreas. Aún hay muchas dudas sobre su etiología precisa, aunque probablemente esté mediada por la producción de interleucina-12 (IL12), lo que podría deberse a mutaciones en el gene que codifica la NOD2 en los pacientes con esta enfermedad

de Crohn (EC). A lo largo de los años, muchos estudios han orientado hacia la posibilidad de que los parientes de un portador en primer grado, tienen entre 4 y 20 veces más de posibilidades de padecer EC que la población general, lo que se hace más evidente en gemelos monocigóticos, sin embargo es probable que falten datos más concluyentes. Actualmente, se le considera como una enfermedad *panentérica* incurable.

Ya se ha mencionado la localización extraintestinal de la EC; en el intestino, inicialmente se presentan úlceras discretas que tienden a formarse longitudinalmente y sin inflamación mucosa periférica. Las úlceras van creciendo, profundizándose y extendiéndose longitudinalmente como lombrices, en ese momento empieza a aparecer edema en la mucosa no afectada, lo que le da una típica apariencia de empedrado, hasta llegar a la formación de pseudopólipos inflamatorios. Las lesiones mucosas se tienden a localizar más en el borde mesentérico, sin que se pueda explicar por qué, aunque se ha especulado que podría deberse a una obstrucción de los vasos cortos que ocasiona lesiones isquémicas. De hecho, la enfermedad no sólo afecta al intestino, también lo hace al mesenterio, el cual se vuelve friable, engrosado por edema, depósito de grasa y crecimientos ganglionares. Este compromiso ganglionar, se explica por la posible traslocación de las bacterias del intestino hacia los ganglios, lo que también puede predisponer a una respuesta inflamatoria sistémica. Es más, el cirujano debe recordar esto ya que esa presencia bacteriana extraintestinal, no apreciable macroscópicamente, podría explicar por qué hay un aumento bien identificado de infección postquirúrgica, a pesar no haber existido evidencia de contaminación macroscópica transoperatoria.

En ella se encuentran *granulomas no caseosos* con células gigantes multinucleadas y macrófagos (células epiteloideas) tanto en la pared intestinal como en los ganglios.

Es muy raro ver la distribución de la grasa mesentérica, y el compromiso de los ganglios, en otra enfermedad que no sea esta *enteritis regional*. El mesenterio, parece invadir a la pared intestinal la cual está inflamada e indurada, con disminución de su luz, por lo que existen zonas dilatadas del intestino (normales) y estenosadas (enfermas). Se hace hincapié en el hecho de que las lesiones mucosas no son continuas, están separadas por mucosa de apariencia normal, por eso se les describe como “salteadas”. Todas las capas intestinales están comprometidas, la endarteritis de los vasos intestinales es casi universal, sobre todo en pacientes adultos. Las biopsias muestran úlceras superficiales, cubiertas de fibrina e infiltrados inflamatorios consistentes en células plasmáticas, monocitos, neutrófilos y eosinófilos. La mucosa a ambos lados de las lesiones se conserva normal.

La complicación más temida de esta patología son las estenosis múltiples del intestino, sobre todo del íleon terminal, ya que llegan a la obstrucción. También pueden sangrar de forma aguda o crónica y tienden a formar fistulas entre las asas comprometidas e incluso a otras vísceras como la vejiga (neumatúria y sepsis urinaria), sigmoides (diarrea intratable) e incluso en pacientes sometidas a histerectomía, a la cúpula vaginal; a la pared abdominal generalmente lo hacen como una complicación de su manejo quirúrgico e incluso se abren en la cercanía de una ileostomía. Rara vez se perfora libremente a la cavidad peritoneal. Si la

extensión de daño intestinal es amplia, suele darse mala absorción lo que lleva a desnutrición severa, así como a anemia megaloblástica por deficiencia de B12 o ácido fólico.

6.2% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tienen lesiones clásicas fuera del intestino, sin embargo si se buscan cuidadosamente, hasta el 20% de las EC son diagnosticadas por sus manifestaciones extraintestinales. La más común de ellas es la miopía, la mayoría tienen espondilitis anquilosante y por ello sugieren que a todos los enfermos con EC, se les debe efectuar estudio radiológico de columna. Aparte del aparato músculoesquelético, los más afectados son el aparato visual y el mucocutáneo. Actualmente se le asocia a enfermedad pulmonar, síndromes psicológicos, osteoporosis y tromboembolismo, así como caries dentales, aterosclerosis, varias neoplasias malignas, y en las mujeres que padecen la EC, citologías vaginales alteradas. También se asocia a enfermedades sistémicas como cirrosis, artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenosa, rinitis y no es excepcional que se complique con amiloidosis. Aún hay muchas dudas para poder explicar con certeza el origen de los hallazgos intestinales y extraintestinales.

El cáncer es una complicación relativamente rara de la EC (0-3%), pero cuando aparece es multifocal y pobremente diferenciado. Se considera que estos enfermos tienen entre 10 y 60 veces más riesgo de padecer carcinoma del intestino delgado que la población general. Entre los factores predisponentes, se encuentran la cronicidad de la enfermedad, enfermedad difusa, tabaquismo y segmentos intestinales excluidos.

No es rara la *uropatía obstructiva* del uréter derecho, por la compresión sobre el mismo de un absceso ileocecal; puede llegar a la hidronefrosis, lo que se hace evidente al efectuar una TAC.

Entre las *músculoesqueléticas*, también se encuentran las inflamaciones articulares y las ya mencionadas artritis axial y la osteoporosis.

Entre los problemas *dérmicos*, se incluyen el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso en hasta el 20% de los casos intestinales. También se le relaciona a la psoriasis

En relación al *aparato respiratorio*, se le ha asociado a asma, aunque esto no está del todo probado. Otras enfermedades pulmonares raras como la bronquiolitis y las bronquiectasias, si están bien vinculadas con el problema.

Las *manifestaciones oculares* ocurren en menos del 10% de los casos, pero suelen ser serias por el peligro de ceguera o perforación corneal. A veces la primera manifestación de la enfermedad es visión borrosa, ardor ocular, comezón, dolor, fotofobia, hiperemia y disminución de la agudeza visual, todo ello, la mayoría de las veces como componente de epiescleritis y/o uveítis.

La EC, debe ser tratada médicamente, habitualmente con apoyo nutricional, corticoides y azatioprina, o con medicamentos de nueva aparición como el mofetil micofenolato. Recientemente el anticuerpo monoclonal quimérico murino *infliximab*, ha mostrado sus virtudes en el manejo de casos complicados. Los abscesos deben atenderse con antibióticos.

El diagnóstico diferencial se establece con tuberculosis y la enfermedad de Behçet así como otras enfermedades inflamatorias, entre ellas la enteritis

eosinofílica, la enteritis criptogénica ulcerosa estenosante multifocal y las lesiones ocasionadas por AINES.

Las *úlceras ocasionadas por AINES*, se encuentran hasta en el 8.4% de los pacientes que los emplean crónicamente. Es posible que actúen sobre la mucosa intestinal ocasionando aumento de la permeabilidad intestinal y generando inflamación aunque aún existen dudas sobre esto. Se suelen presentar como úlceras redondas profundas, pero también pueden ser irregulares, circulares y superficiales. Se localizan más en el íleon aunque también afectan al yeyuno, sin preferencia por el borde mesentérico o antimesentérico. Histológicamente no hay datos que les hagan muy características, pero se resuelven rápidamente en cuanto se descontinúan los medicamentos.

La *enteritis por radiación*, es desgraciadamente una complicación relativamente frecuente del tratamiento del cáncer genital femenino. Es semejante a lo que sucede en el esófago y el colon. Existe hiperemia, edema e infiltración de la mucosa por células inflamatorias, además de ulceración. Las células endoteliales de los vasos, pueden degenerar formándose tapones de fibrina, que con el paso del tiempo, debido a la obliteración de los vasos pequeños, resulta en lesión isquémica. En ocasiones hay telangiectasias que sangran, algunas de ellas son tan difusas que requieren cirugía de urgencia, aunque cada día existen más recursos para su manejo endoscópico.

Las *úlceras crónicas múltiples inespecíficas* (UCMI) del intestino delgado, constituyen un grupo raro, bien reconocido pero poco estudiado, de lesiones ulcerosas superficiales, que tienden a confluir y sin antecedentes de ingesta de AINES, tiazidas o tabletas de cloruro de potasio, pero que sorprenden por su evolución crónica y recidivante aún después de resecciones intestinales. Se localizan en el intestino delgado, con cierta preferencia por el íleon, pero sin afectación preferencial del terminal. Son superficiales, con mínimo edema submucoso e infiltrados crónicos inflamatorios moderados, que cursan con cuadros obstructivos por su tendencia a formar un diafragma. *Nunca* se encuentra la apariencia de empedrado, ni fisuras, fístulas o adherencias, tampoco se extienden a la capa muscular. Existe un infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Algunas veces se ven los folículos linfáticos. Los bordes de las úlceras están bien demarcados por el epitelio vellosos, en lo que se ha denominado un *proceso ulcerativo no proliferativo*.

Las heces siempre son positivas a sangre oculta y la sangre periférica muestra anemia hipocrómica y microcítica, el hierro sérico está bajo y la mayoría de los enfermos también cursan con hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Obviamente la prueba de tuberculina es negativa. Las estenosis requieren manejo quirúrgico, pero la enfermedad tiende a reaparecer lo que obliga a varias intervenciones a lo largo de la vida de estos pacientes. Aún no hay acuerdo entre los diferentes grupos en relación a nomenclatura, entre ellas, además de UCMI, se ha incluido el nombre de enteritis criptogénica ulcerosa estenosante multifocal.

Las *enfermedades infecciosas del intestino delgado*, son serias y sus complicaciones con frecuencia requieren de la participación del cirujano. Entre ellas se encuentran la tuberculosis intestinal, actinomicosis, histoplasmosis, fiebre enteral y la enfermedad de G. Whipple (1878-1976). El reto que los clínicos y

los cirujanos enfrentan diariamente, es el poder contar con tanta información como sea posible antes de hacer un diagnóstico, ya que la práctica está llena de enfermedades que producen síntomas semejantes a pesar de sus etiologías diversas, y cuyos tratamientos pueden ser muy diferentes. En relación a las infecciones mencionadas, la mayoría cursan con un cuadro semejante al de la EC, pero su manejo es diametralmente opuesto, ya que en la primera se emplea la inmunosupresión, como un pilar del manejo, lo que en el contexto de las infecciones podría resultar catastrófico. Evidentemente, es preferible efectuar varias biopsias, asegurando muestras de buen tamaño, procesarlas en medios de cultivos adecuados a los que hay que darles seguimiento por el tiempo necesario. Antes de decidir que se trata de un caso de enfermedad inflamatoria intestinal e iniciar el tratamiento como tal, no se debe dejar una sola piedra sin voltear ya que un equívoco en ese sentido, suele ser grave y e incluso fatal.

La *tuberculosis intestinal*, se puede clasificar en primaria o secundaria a la infección tuberculosa en otro sitio, habitualmente el pulmón o el riñón. Se considera que hasta el 54.2% de los casos es primaria. Después de que *Mycobacterium tuberculosis* entra el al intestino, pasa a los ganglios linfáticos de la mucosa del intestino delgado, vía las células M de las placas de Peyer o a los folículos solitarios, en donde es fagocitado por los macrófagos para crecer ahí. Los linfocitos citotóxicos T positivos CD8, atacan a los macrófagos y fagocitan al bacilo, produciendo gránulolisina lo que ocasiona la necrosis caseosa justo en el centro del granuloma, seguida de la formación de úlceras irregulares, las que al fusionarse, dan lugar a otras ulceraciones hendidas y localizadas habitualmente en el borde antimesentérico en donde se encuentran las placas de Peyer. Finalmente, se acaban por expandir transversalmente a través de los linfáticos alrededor del intestino, para formar úlceras circulares. Esta apariencia, en ocasiones es suficiente para que el clínico inicie el tratamiento correspondiente, aunque en ocasiones no se pueda demostrar histológicamente el bacilo y claro siempre y cuando el paciente no presente otra sintomatología que deje dudas acerca de esa posibilidad. En ocasiones la fibrosis disminuye la luz intestinal. El principal diagnóstico diferencial es con la EC. gránulolisina

La *actinomicosis*, es una enfermedad inflamatoria relativamente rara, ocasionada por una bacteria Gram +, anaerobia o microaerofílica llamada *Actinomyces israelii*, que forma parte de la microflora normal en la cavidad oral de los humanos. Requiere de la presencia de otras bacterias que por su acción destructiva sobre zonas vascularizadas, conviertan al microambiente aeróbico en anaeróbico, lo que le facilita la migración, infección y proliferación en los tejidos ya lesionados de antemano. Aunque rara vez, llega a comprometer al tubo digestivo, si lo hace, “prefiere” al ileon terminal, ciego, apéndice cecal y con menor frecuencia, el colon ascendente y el transversal. No es una complicación del todo rara después de la ingestión de cuerpos extraños, puntiagudos como las espinas de pescado. Los estudios con bario, muestran imágenes muy semejantes a las de la EC y la TB intestinal. La TAC muestra invasión mural con estenosis y pliegues engrosados. En las biopsias se demuestran los típicos *gránulos de azufre*. Se trata con penicilina, aunque en ocasiones las estenosis y el efecto de masa, hace que se confunda con

una neoplasia maligna y terminan siendo diagnóstico histopatológico después de la extirpación oncológica. También se llegan a presentar como masas en el mesenterio sobre la que se apelotonan las asas.

La *histoplasmosis* en el humano, suele ser ocasionada por alguna de las dos variedades de éste hongo dimorfo llamado *Histoplasma capsulatum*, una llamada *H. capsulatum var. capsulatum* y la otra *H. capsulatum var. duboisii*. Aunque cientos de miles de gentes se encuentran expuestas al primero en Norte y Centro América y al segundo en el África, solo <1% desarrollan la enfermedad que en la inmensa mayoría es pulmonar; el compromiso gastrointestinal es muy común en casos de su diseminación, aunque puede pasar desapercibido ya que muchos de los síntomas son vagos y no se piensa en el problema. Además del colon, afecta al intestino delgado en el que ocasiona ulceraciones, lesiones polipoides, estenosis y hasta perforación.

El hongo crece lentamente en medio de Sabouraud (1864-1938), a veces requiere de hasta seis semanas para hacerse positivo. Cuando hay diseminación, se puede aislar de la sangre. En el 90% de los casos, los sujetos tienen prueba cutánea positiva y existe manera de detectar un antígeno específico en sangre y orina, igualmente es posible determinar anticuerpos, sobre todos entre los que padecen alguna variedad crónica. Las lesiones son muy semejantes a las ya descritas en otras patologías. El manejo médico se efectúa preferentemente con azoles como ketoconazol, fluconazol y voriconazol; aún sigue siendo de utilidad la amfotericina B.

La *tifoidea* o *fiebre enteral* es ocasionada por *Salmonella enterica serotipo tifi*, miembro de la familia Enterobacteriaceae. Es una infección que se adquiere por vía oral y *S. enterica serotipo tifi*, debe sobrevivir a la barrera ácida del estómago para llegar al intestino delgado, por ello están en riesgo aquellos con aclorhidria por la edad, los sometidos a gastrectomía o quienes son tratados por antagonistas de los receptores H2, inhibidores de la bomba de protones o con grandes cantidades de antiácidos. En el intestino delgado, se adhiere primero a las células mucosas para después invadir a la propia mucosa. Es muy probable que el sitio por el que penetren sean las células M epiteliales especializadas que cubren a las placas de Peyer, de donde es transportada hacia el tejido linfático subyacente. Después de penetrar, los microorganismos invasores se dirigen a los folículos intestinales y drenan a los ganglios mesentéricos para pasar hacia las células reticuloendoteliales del hígado y el bazo. De éste hábitat intracelular, pasan al torrente sanguíneo y claro, durante la fase de bacteremia, se distribuye ampliamente. Los sitios preferidos para que se asiente la infección secundaria son el hígado, bazo, médula ósea, vesícula biliar y las placas de Peyer del íleon terminal. A la vesícula puede llegar también por vía retrógrada desde el tubo digestivo. La interacción entre los mediadores inmunológicos del huésped y los factores bacterianos en los tejidos infectados, pueden contribuir a la necrosis de las placas de Peyer apareciendo úlceras longitudinales que llegan a sangrar y perforarse. La perforación es una complicación grave, con una mortalidad de entre el 10% y el 32% y siempre debe explorarse detenidamente el íleon, el ciego y el colon ascendente, no sólo para buscar perforaciones, sino sitios de adelgazamiento de la pared en riesgo inminente de abrirse. De acuerdo con los hallazgos, el cirujano deberá tomar las decisiones pertinentes. Habitualmente si se supera el período de

crisis, con la buena respuesta al tratamiento, el cuadro evoluciona bien, y a diferencia de las lesiones tuberculosas, sin dejar fibrosis ni estenosis intestinal. La hemorragia enteral habitualmente no es tan grave, sin embargo se debe tener sangre disponible y al equipo quirúrgico en alerta.

Para confirmar el origen del cuadro, durante años se ha empleado la prueba de Widal (1862-1929), aunque es un tanto controvertida porque su sensibilidad, especificidad y valores de predicción varían entre las zonas geográficas. Esta prueba detecta los antígenos O y H. La prueba más confiable es el cultivo de médula ósea. Actualmente las drogas más efectivas para su tratamiento son las fluorocinolonas.

La *enfermedad de Whipple* (lipodistrofia intestinal), es una infección ocasionada por el actinomiceto (clase *Actinobacteria*) *Tropheryma whipplei* llamada así debido a la mala absorción con que acompaña la enfermedad (Gr. *troph* = comida + *eryma* = barrera). *T. whipplei* se encuentra en el ambiente pero aún falta mucho por saber sobre su comportamiento, sin embargo es posible que sea semejante al de la *Giardia lamblia* y quizá se transmita por vía oro-fecal. Es una infección rara, que aunque afecta a seres humanos en todas las partes del mundo, parece ser más frecuente en varones blancos de mediana edad. Tiene una fase inicial llamada prodrómica con datos no específicos como artritis y artralgias pero que son los que casi siempre están presentes desde el inicio. Otra más, también muy relevante, es la caracterizada por pérdida de peso y diarrea, sin embargo estos datos hacen que se confunda con EC, enfermedad celiaca y amiloidosis. Existen algunas otras manifestaciones secundarias, relacionadas con compromiso de otros órganos. Entre el 6% y el 63% de los sujetos, presentan problemas neurológicos lo que complica el pronóstico. No es rara la identificación de macrófagos PAS positivos en pericardio, miocardio o endocardio. En entre el 20% y 30% de los pacientes se presenta hemorragia oculta proveniente de la mucosa intestinal y en todos los pacientes con manifestaciones digestivas, se encuentra afectado el duodeno y el yeyuno-ileon. Por medio de la endoscopia, se identifica una mucosa pálida, afelpada, que alterna con zonas eritematosas de mucosa relativamente friable. Dada la localización “salteada” de las lesiones focales, se requieren varias biopsias para confirmar la existencia de la enfermedad. En las muestras se encuentran macrófagos PAS positivos (los que también se detectan en los otros tejidos afectados), los cuales bajo microscopia de luz, permiten identificar unas inclusiones teñidas de rojo violáceo (magenta) con macrófagos en la lámina propia. Hay que recordar que los macrófagos PAS-positivos, también se encuentran en otras lesiones infecciosas como la ocasionada por *M. avium-intracellulare*, para lo que se requiere de la tinción ácido alcohol resistente, sobre todo en pacientes con SIDA. *T. Whipplei* **no es** BAAR positivo. En las muestras se observa atrofia vellosa, espacios vacíos que contienen grasa neutra e infiltración de macrófagos espumosos. La microscopia electrónica, permite identificar la típica pared trilaminar de la bacteria y el diagnóstico bacteriológico se puede efectuar por medio de la amplificación del ADN por PCR, en las biopsias de la mucosa intestinal o en su caso de ganglios linfáticos o muestras de LCR o del jugo gástrico. La tinción de PAS debe efectuarse en todas las muestras de la mucosa intestinal, en las que exista un cuadro sugestivo de esta infección, por remoto que sea.

Aunque inicialmente se manejaba con tetraciclinas, la recurrencia era hasta del 28%, por ello hoy se prefieren antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazole que atraviesa la barrera hemato-encefálica. El tratamiento se debe seguir por no menos de 1 año; en la mayoría de los esquemas, va precedido de la administración de estreptomycin y penicilina simultáneamente. Si existe recurrencia de las manifestaciones neurológicas, el pronóstico se ensombrece.

La *enteritis necrosante* es una enfermedad infecciosa grave ocasionada por una toxina bacteriana. El género *Clostridium* se conforma de unos bastoncillos, Gram +, formadores de esporas, anaerobios que son enemigos bien identificados del hombre, ya que cuentan con un gran arsenal de toxinas con las que le atacan. El *Clostridium perfringens* tipo C produce una toxina llamada β sobre todo en la carne de puerco, la cual al ser ingerida ocasiona el “abdomen de fuego” o la “barriga de puerco”, una enfermedad muchas veces fatal, que se caracteriza por la inflamación hemorrágica e isquémica con formación de membranas en el intestino delgado. Es posible que la disminución de la acidez gástrica sea un factor predisponente. Se cuenta con una prueba de laboratorio basada en la detección de la toxina β , sin embargo la aparición reciente de brotes graves, hace pensar en la posibilidad de que también esté involucrada otra toxina.

El *síndrome de sobrecrecimiento bacteriano*, o de asa ciega, no es como tal el resultado de infecciones invasoras, ni lesiones tisulares, es un *problema funcional* íntimamente relacionado con el cambio del contenido bacteriano de un segmento intestinal. Existen algunas lesiones o resultados de procedimientos quirúrgicos que funcionan como *asas ciegas* del intestino delgado, en las cuales el contenido se queda estático con una alta concentración de ácidos biliares, lo que favorece la proliferación secundaria por el cambio de las características de su hábitat, de una flora bacteriana intestinal distinta a la habitual. Ello interfiere, de acuerdo con su ubicación, en la absorción de grasa y de las vitaminas liposolubles como la E en caso de las altas; en las muy bajas se impide la absorción de la B 12 (hidrosoluble). Esto ocasiona varios síntomas clínicos como diarrea crónica, esteatorrea, anemia macrocítica, pérdida de peso y en menor frecuencia, enteropatía perdedora de proteínas. La causa más común es el estancamiento del contenido del intestino delgado, obstrucción intestinal, asas ciegas o aferentes y la disminución de la secreción ácida. El manejo debe tener como objetivo la erradicación del crecimiento bacteriano con esquemas repetidos de antibióticos, corrección de las deficiencias nutricionales y lógicamente en lo posible, la eliminación de los sitios de estancamiento.

Obstrucción del yeyuno íleon.

Ésta puede ser de índole mecánica o secundaria a una mala propulsión del contenido intestinal, ya sea por contracciones intestinales atenuadas o no coordinadas. En ocasiones, ha sido difícil definirles bien, por un lado por fallas en relación a la explicación de su patofisiología, y por otro, debido a la aplicación de un mismo término que puede ser ambiguo. El ejemplo clásico en el calificativo “íleo biliar”, ya que ello por costumbre, representa el bloqueo mecánico del intestino por un cálculo y no un problema funcional.

La *obstrucción mecánica*, es una patología relativamente común y llega en promedio a ser el diagnóstico de ingreso hospitalario de hasta el 15% de los casos que llega de emergencia. Este bloqueo, se define como el compromiso del tránsito intestinal ocasionado por obstrucción de su luz o por alguna compresión extrínseca. La obstrucción puede ser total cuando ni el gas puede pasar a través de ella o parcial cuando lo hace un poco de aire y materia fecal líquida.

Una vez que se bloquea la luz, de inmediato se empieza a acumular líquido y quimo (Gr. *chymos* = jugo), lo que resulta en la proliferación bacteriana, particularmente de anaerobios, con la subsecuente fermentación y producción de gas. Éste y el líquido, desencadenan inflamación local y reflejos neuroendócrinos, los que inicialmente aumentan las contracciones intestinales con el intento de vencer el impedimento; al no lograrlo, el músculo acaba fatigándose de tal manera que gradualmente sus contracciones van disminuyendo de intensidad. A medida que progresa la dilatación, se empieza a comprometer la perfusión vascular debido al incremento de la presión intrainestinal y la tensión intramural. El flujo arterial se compromete peligrosamente cuando la presión de la luz intestinal alcanza la presión diastólica y cesa del todo cuando iguala a la sistólica. La obstrucción venosa incrementa la trassudación de líquido hacia el intestino y favorece el edema de la pared. Lógicamente la primera en sufrir es la mucosa, ya que es extraordinariamente sensible a la isquemia, debido a que su actividad metabólica es muy elevada y sus arterias son terminales.

La variedad de *asa cerrada* se genera cuando un segmento intestinal está ocluido en dos sitios; ejemplos típicos son el vólvulo y la ya mencionada hernia encarcelada. Otra que puede ser consecuencia de una característica anatómica, como es la resultante del cierre fisiológico de la válvula ileo-cecal, cuando es distal a ella que se encuentra el sitio de la obstrucción mecánica. El asa cerrada se dilata rápidamente porque no tiene salida distal ni proximal y claro, por ello la mucosa se lesiona prematuramente, sumándose además la obstrucción vascular, lo que exacerba la isquemia, la que va seguida de necrosis intestinal y perforación.

La TAC, US abdominal y en menor proporción los RX permiten efectuar el diagnóstico preciso.

La obstrucción secundaria o *íleo* es muy frecuente durante el postoperatorio y en ese entorno se considera una respuesta fisiológica del intestino, sin embargo, algunos medicamentos como los opiáceos, las drogas anticolinérgicas, o los antagonistas de los canales de calcio contribuyen, en ocasiones, a su prolongación. También intervienen en pacientes críticos, las alteraciones metabólicas y electrolíticas; trastornos neurológicos, inflamación intra y retroperitoneal y algunas enfermedades asociadas como la neumonía.

Es muy posible que se ocasione porque la incisión abdominal, el derrame intraperitoneal de sangre y líquidos gastrointestinales como el ácido clorhídrico o material fecal así como la manipulación intestinal, activan mecanismos neuronales que liberan mediadores inflamatorios inhibidores del tránsito intestinal. Dentro de esos supuestos mecanismos se incluye la participación de los nervios adrenérgicos, las neuronas motoras inhibitorias que liberan óxido nítrico y quizá la activación del polipéptido vasoactivo intestinal y receptores opiáceos μ o δ . Estos mediadores

inflamatorios activan a los macrófagos locales y liberan citoquinas proinflamatorias, las que reclutan hacia las células musculares leucocitos circulantes, con lo que se inhibe la motilidad intestinal. También podría ser posible que el factor liberador de corticotropina, intervenga por vía central y/o periférica.

La *invaginación intestinal* o intususcepción (L. *intus* = dentro + *suscipere* = recibir) se origina precisamente porque una zona proximal del intestino (intususcepto), se mete dentro de otra distal (intususceptiente). Las más de las veces se dirigen distalmente, aunque se han descrito casos retrógrados. Ocupa el 1% de las causas de obstrucción intestinal, el 5% se presenta en adultos y el 95% en niños. El segmento invaginado, “jala” consigo su mesenterio con lo que de inicio se obstruye el retorno venoso seguido de edema, hemorragia mucoso y finalmente compromiso arterial.

En los niños la mayoría de las veces es idiopática, pero puede estar asociada a infecciones virales estacionales como las ocasionadas por adenovirus o rotavirus; también se le ha considerado como consecutiva a la vacunación precisamente contra rotavirus, contaminación ambiental severa, como la “gran neblina” de Londres en 1952 y el antecedente de infecciones urinarias o gastroenteritis. Se considera que los virus hacen que se hipertrofien las placas de Peyer y éstas *encabecen* la invaginación.

En los adultos, hasta en el 90% de los casos se encuentra una lesión orgánica, entre lo que se incluyen tumores malignos como adenocarcinoma, metástasis de melanoma o linfoma y benignos como hamartomas, lipomas, divertículo de Meckel, adherencias, endometriosis, líneas de anastomosis e incluso es una reconocida complicación de la cirugía sobre la aorta abdominal.

Se clasifican de acuerdo a su localización en entéricos, íleo-cólicos, íleo-cecales y colo-colónicos. Entre el 60% y el 81% de los casos en adultos se encuentran en el intestino delgado. Esa invaginación, ocasiona que los vasos del intususceptiente se ocluyan, lo que ocasiona inicialmente hemorragia que se detecta por el dedo manchado al tacto rectal **acompañado** de moco, lo que le da su característica distintiva de parecer “jalea de grosella” y es un dato clínico muy útil, sobre todo en niños. De no resolverse rápidamente, evoluciona a isquemia, infarto, gangrena y finalmente a perforación intestinal.

El *vólvulo* es la torcedura de un asa de intestino (o estómago) alrededor del axis de su propio mesenterio que ocurre generalmente cuando la longitud y diámetro del asa involucrada es mayor que la longitud de su meso, por lo que es más frecuente en el sigmoides, aunque también aparece en el ciego. Esto resulta en obstrucción de los vasos lo que lleva a isquemia y necrosis. Se considera que de atenderse oportunamente, su mortalidad es entre el 9% y el 35%, pero si evoluciona a la necrosis llega a ser del 20% al 100%. La incidencia anual en los países occidentales es de 1.7 a 5.7 casos por 100,000, pero se incrementa en Asia y África hasta 24-60 por 100,000, lo que puede estar relacionado a ciertas prácticas dietéticas como la ingesta de dietas ricas en fibra o después de ayunos prolongados, en donde el vólvulo primario afecta a niños sin alteraciones anatómicas. El vólvulo secundario se origina por defectos congénitos o por patología adquirida como adherencias postcirugía o secundarias a infección pélvica inflamatoria o masas de lombrices.

La TAC permite establecer el diagnóstico con precisión, sin embargo por años, los RX convencionales han permitido su identificación oportuna ya que la imagen que produce es muy característica pareciendo un “grano de café”.

La *perforación del yeyuno-íleon* obviamente implica la pérdida de la integridad de la pared del intestino y en consecuencia, el derrame de su contenido hacia la cavidad peritoneal que es estéril. Entre las causas de la perforación, se encuentran los cuerpos extraños, la obstrucción extrínseca e intrínseca, la isquemia intestinal, y las infecciones. La perforación por cuerpos extraños, se puede deber la ingesta de objetos puntiagudos o filosos, como son las espinas de pescado, navajas y otros. Como ya se mencionó esto puede suceder en todo el tubo digestivo, pero ciertamente es más frecuente en el intestino delgado y el colon. Otro mecanismo de lesión, es el trauma externo por navajas, proyectiles de arma de fuego o empalamientos y las también iatrogénicas, como complicación de endoscopías, laparoscopías y radiología intervencionista para obtención de biopsias o drenaje de abscesos. La obstrucción extrínseca se puede dar por neoplasias benignas y malignas, ya sea de la pared intestinal o ajena al tubo digestivo, adherencias, hernias y otras más. En fin todo aquello que ocasione compromiso de la irrigación y con ello necrosis de la pared. La obstrucción intrínseca, se debe a obstrucción de la luz intestinal y siguen el mismo mecanismo que las anteriores. Lógicamente a esto se suman enfermedades como la EC, la fiebre enteral o crecimientos neoplásicos malignos o incluso la lesión isquémica resultante de la atracción entre sí de dos cuerpos extraños imantados.

Se emplea el término *mala absorción* para describir precisamente la absorción inadecuada de los productos de la digestión. Se debe a enfermedades agudas o crónicas del intestino delgado, pero con alguna frecuencia no se puede establecer su etiología y ciertamente es una complicación de resecciones extensas de esa porción del tubo digestivo. Hasta cierto punto, de acuerdo al estado carencial, es posible determinar en qué sitio está el problema, así por ejemplo el hierro se absorbe preferentemente en el duodeno, de tal manera que una alteración en su función se manifiesta como anemia hipocrómica; en el otro extremo, el yeyuno de manera exclusiva está encargado de la absorción de cianocobalamina, por lo que como ya ha mencionado anteriormente, explica porque la anemia megaloblástica suele ser un reflejo de la patología en esa zona.

La *neumatosis intestinal*, es un hallazgo raro, caracterizado por la presencia de gas ya sea en la pared del intestino delgado o del colon, en cuyo caso algunos grupos le denominan *neumatosis coli*; a veces, llegan a estar afectados ambos. Tradicionalmente ha sido un hallazgo radiológico o de autopsia, sin embargo actualmente también se hace el diagnóstico por endoscopia y sin duda por TAC, lo que demuestra el gas intramural, aún en casos en los que no se aprecia en la RX abdominal. Existen dos variedades, una quística y otra lineal. La primera, se asocia con varias enfermedades entre las que se incluyen problemas pulmonares, pépticos, colágenos, vasculares, malignos e incluso “iatrogénicos” como los consecutivos a bloqueo epidural. A veces se aprecian bulas neumáticas por lo que también se ha llamado *neumatosis quística intestinal*. La segunda se considera una complicación de necrosis intestinal, (lo que sin duda debe operarse) o de infecciones como sucede

en pacientes con SIDA por gérmenes oportunistas, lo que responde a tratamiento médico. La mayoría son asintomáticos, pero pueden ocasionar diarrea, constipación, hemorragia o estar asociados a vólvulo, invaginación e incluso neumoperitoneo “benigno” sin perforación intestinal. Los quistes están llenos de una mezcla de gases entre la que se incluyen, nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono e hidrógeno. A simple vista no es posible distinguir los nódulos de las lesiones del nevo azul ampuloso y otras malformaciones arteriovenosas, por lo que hay que recurrir al US endoscópico.

Hasta el momento, no se ha podido explicar del todo su patogénesis y dadas las diversas manifestaciones, es posible que intervengan diversos mecanismos. En si la presencia del gas en la pared intestinal no determina nada, lo que es importantísimo es conocer la causa, ya que de ser necesario hacer algo, es a ella a la que hay que atacar, habiéndose encontrado situaciones francamente benignas y otras que podrían ser catastróficas, sin importar si el afectado es el yeyuno-íleon o el colon. Muchos son hallazgos fortuitos e incluso durante la laparotomía no se encuentra nada que le explique y mejor, (¿o peor?), no hay ¡nada que hacer! En resumen, la neumomatosis intestinal, como hallazgo fortuito radiológico o endoscópico, en si misma no requiere tratamiento quirúrgico de urgencia, reservándose este, sólo para pacientes con datos de peritonitis, perforación intestinal o isquemia intestinal.

El *síndrome de intestino corto* (SIC), se define como el cuadro resultante de “*la pérdida congénita o adquirida de un segmento intestinal de tal longitud, que hace imposible, la absorción adecuada de los nutrientes necesarios*”. Obviamente, se trata del intestino delgado, sin embargo, la presencia o ausencia del colon cambia la situación, ya que éste se puede convertir en un importante órgano digestivo dado que tiene la capacidad de absorber líquido, triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena corta y pequeñas cantidades de aminoácidos, sodio y calcio. En base a ello, se subclasifica, en un primer grupo en el que el remanente yeyuno-ileal se continúa con el colon y *existe la válvula íleo-cecal* y un segundo grupo en el que el colon está ausente. Hay una variante más, en la que a pesar que el intestino esté presente, éste tiene una *falla funcional*, como son los casos de obstrucción intestinal crónica, enteritis postradiación, esprue refractario, pseudoobstrucción intestinal crónica o atrofia vellosa congénita. Por ello, realmente la *falla intestinal*, se define mejor por la pérdida de *energía fecal* más que por la longitud del intestino residual. Los pacientes en mayor riesgo nutricional y de deshidratación, son aquellos que tienen <115 cm de intestino residual sin colon o <60 cm aún en continuidad con el intestino grueso. Aquellos con < de 100 cm de yeyuno residual, a menudo tienen tal respuesta secretora a la comida que llegan a ¡exudar más líquido que el que pueden reabsorber ¡

Entre las causas congénitas, se encuentran, atresia intestinal o aquellas malformaciones que requieren de múltiples resecciones como la gastrosquisis, enterocolitis necrosante y agangliosis extensa. Entre las adquiridas, en primerísimo lugar se encuentran la oclusión de los vasos mesentéricos, seguida del vólvulo del intestino medio, trauma y resecciones extensas por tumores o la EC que obliga a resecciones múltiples.

Basados en estudios animales, ahora sabemos que después de la resección masiva, el intestino se alarga un poco, se incrementa el diámetro, el número y

tamaño de las vellosidades aumenta, cambios con lo que se pretende incrementar la superficie de absorción. Esta adaptación tarda en aparecer de uno y dos años; es más se sabe de sujetos que pueden “destetarse” de la nutrición parenteral total (NPT) después de 5 o 7 años. La ingesta de alimento por vía oral y en menor proporción la nutrición intragástrica e intrayeyunal, estimulan la hipertrofia intestinal. Esta respuesta de adaptación, parece estar mediada por varios agentes, entre los que se encuentran, entero—glucagon, péptido semejante a glucagon (PSG-II), factor de crecimiento epidérmico, hormona del crecimiento, colecistoquinina, gastrina, insulina y neurotensina. El péptido YY que liberan las células L del yeyuno distal y el colon, disminuye el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, lo que se pierde si se reseca esa porción. No es equivocado pensar que evolucionan mejor los jóvenes y aquellos con intestino residual sano con buena irrigación mesentérica. El intestino delgado normal, en realidad es redundante, de tal forma que aunque tiene entre 400 cm y 700 cm de longitud, la enorme mayoría de los nutrientes se absorben en los primeros 100 a 150 cm; de faltar el yeyuno, lo suplente el íleon y viceversa, sin embargo ya se señaló por ejemplo, que el yeyuno no puede compensar ni a la pérdida de B12, ni a la absorción de las sales biliares en caso de remoción del íleon. Otro factor que interviene es el tiempo que tardan en transitar los nutrientes; es lógico, que si pasan más lentamente, la superficie tiene más tiempo para la absorción, sin embargo en los casos de SIC, el tiempo de tránsito está tan disminuido que las vellosidades simplemente son incapaces de absorber lo necesario, de ahí la enorme diferencia entre los casos con y sin válvula ileocecal, la cual actúa como un *freno* al flujo y es además una barrera que impide el paso retrógrado de las bacterias colónicas, lo que también es determinante, ya que cuando aquellas pasan al intestino delgado, proliferan y empiezan a competir con los enterocitos por los nutrientes.

El pronóstico de estos enfermos, empieza a delinarse desde el momento de la intervención original. El cirujano tiene la obligación de tratar de preservar siempre tanto intestino como sea posible e invariablemente debe intentar restaurar la continuidad del tubo digestivo, evitando al máximo las estomas. El manejo del SIC se hace por medio de la NPT, sin embargo a pesar de su efectividad, durante meses e incluso años, a más del 50% de estos enfermos con <50 cm de intestino delgado, les causará daño hepático irreversible secundario a colestasis, sin que esté claro cuales son los factores que contribuyen a su progresión, ni se cuente con parámetros que permitan identificar a los pacientes que tienen más riesgo. A eso se suma el que con el tiempo, se pierden las vías de abordaje venoso, existen cuadros repetidos de sepsis por catéter y/o se presentan episodios graves de deshidratación.

El trasplante de intestino se realiza cada día con más éxito y en caso de que el paciente también tenga daño hepático, se puede poner en la lista de espera para el trasplante sincrónico de ambos órganos; de no hacerse, las posibilidades de supervivencia a dos años es de 0%. Lo ideal es hacer el trasplante intestinal **antes** de que aparezca el daño hepático. Vale la pena mencionar que aunque este trasplante se ha considerado como muy complejo, se va haciendo más evidente que un elemento que incrementa esa complejidad es precisamente el daño hepático secundario a la NPT, por lo que es preferible hacerlo antes de que se establezca la hepatopatía.

La *enfermedad celiaca* (esprue celiaco) es una alteración autoinmune, que se asocia con inflamación de la mucosa del intestino delgado lo que termina en atrofia vellosa. Las proteínas del gluten son las responsables del problema ya que éstas son *inmunogénicas* en los enfermos con este padecimiento. En ellos, esas proteínas al absorberse, interaccionan con las células presentadoras de antígeno que se localizan en la lámina propia, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria cuyo blanco es la mucosa intestinal.

Obviamente se requieren dos componentes para la enfermedad, por un lado la ingesta de las proteínas del gluten y por otro la predisposición genética. Los marcadores serológicos para buscar la enfermedad, son los anticuerpos endomisiales y los anticuerpos tisulares transglutaminasa relacionados con IgA, los cuales tienen una especificidad de más del 95%, aunque esto depende del grado de daño mucoso, sin olvidar desde luego que el 2% a 5% de los portadores, tienen deficiencia de IgA, por lo que en ellos las pruebas serológicas pueden ser falsamente negativas.

El diagnóstico se confirma con la biopsia de la mucosa, aunque los cambios no son específicos de la enfermedad, ya que son semejantes a los que se dan en la giardiasis, enteritis, enteropatía autoinmune y linfoma entre otros. Siempre se debe efectuar evaluación de la función tiroidea dada su reconocida asociación con tiroiditis autoinmune, además de tener en cuenta a la diabetes tipo I, sobre todo si se asocia con diarrea. Su asociación con LNH es innegable ya que éste, es entre tres y seis veces más frecuente en los portadores del esprue celiaco. Inexplicablemente hay una mayor frecuencia de carcinoma de células epiteliales en orofaringe y esófago y de adenocarcinoma del intestino delgado, sin que hasta el momento se conozca el por qué; también existen ocasionalmente manifestaciones neurológicas como ataxia, neuropatías, epilepsia y corea, ésta última quizás asociada a linfoma. El manejo específico es la dieta libre de gluten, pero de persistir la diarrea, ante la posibilidad de que coexista colitis microscópica, hay que efectuar biopsia del colon.

Tumores del yeyuno-ileon.

A pesar de la gran superficie mucosa del intestino que conforma el 70% de la longitud y el 90% de la superficie de absorción del tubo digestivo, los tumores son bastante raros. Existe controversia del por qué sucede esto, pudiéndose deber a que la naturaleza líquida de su contenido y el paso rápido hacen que la mucosa se irrite menos, debido al fugaz tiempo de exposición a carcinógenos. También se ha considerado la posibilidad de que algunas hidroxilasas actúen como enzimas desinfectantes al abatir la cuenta bacteriana, a lo que se sumaría el pH alcalino de este microambiente. Así mismo, se ha sugerido que la IgA es importante en la prevención de este tipo de neoplasias, ya que se encuentran más casos de tumores en el intestino delgado de pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas o sometidos a inmunosupresión.

Al igual que en otros sitios, se originan de los tejidos que conforman la estructura; en este caso obviamente pueden ser epiteloideas o no epiteloideas y se clasifican en benignos y malignos.

Los *tumores benignos del intestino delgado* rara vez son los responsables por sí mismos de hemorragia del tubo digestivo (1%); a ellos se les descubre asociados

a vólculo, complicado con hemorragia, obstrucción, perforación y/o invaginación. Los más comunes son adenomas, hemangiomas, leiomiomas y lipomas. Obviamente también existen schwannomas, neurilemomas y neurofibromas. La presencia de las células NE explica la presencia de tumores neuroendócrinos.

Los *adenomas* en general son raros, pero al igual que los duodenales pueden coincidir con los del colon como parte de la llamada poliposis adenomatosa familiar (PAF), una enfermedad hereditaria caracterizada por el desarrollo de adenomas principalmente en el colon y recto. La frecuencia de éste tipo de lesiones en el yeyuno-íleon se desconoce ya que no es tan sencilla su exploración, sobre todo de las porciones distales, sin embargo, en pacientes en los que coincide la enfermedad del intestino grueso, se han descrito lesiones linfoides, pólipos adenomatosos, metaplasia colónica y adenocarcinoma en el íleon Terminal.

Los adenomas se clasifican de acuerdo a su apariencia histológica en tubulares, túbulovellosos y vellosos, siendo estos últimos los que tienen más posibilidades de malignizarse. También suelen ser un sitio de hemorragia. La enfermedad del colon se maneja profilácticamente en la juventud para evitar el cáncer, con colectomía total reconstruyendo el tránsito con anastomosis íleo-anal o algún tipo de ileostomía. En hasta en el 75% de estos enfermos, 15 años después del manejo inicial, se encuentran pólipos en el intestino delgado, el que al momento de la cirugía estaba sano. Esto sucede más en aquellos que cursan también con adenomas duodenales, lo que sugiere que el mismo mecanismo que ocasiona la mutación genética de la PAF colónica es el que actúa sobre estos sitios mucosos extracolónicos, por lo que ambos deben ser revisados en cada visita de seguimiento.

Las *anormalidades vasculares* al igual que en otros sitios anatómicos, se dividen en tumores y malformaciones. La piel es el sitio más afectado, pero casi siempre se asocian a lesiones en otros órganos.

El *tumor* predominante es el *hemangioma de la infancia*, que aparece en las primeras dos semana de vida del recién nacido, prolifera durante unos 10 a 14 meses, se estabiliza y a partir de ello empieza a involucionar durante los siguientes tres a seis años, sin que habitualmente persistan después de la niñez. Los hemangiomas cutáneos múltiples, se asocian en ocasiones a lesiones viscerales, sobre todo en el hígado y en menor proporción en el intestino. Se pueden tratar con agentes antiangiogénicos como los corticoides o el interferón- α .

Las *malformaciones* vasculares son el resultado de errores en la morfogénesis vascular y se denominan de acuerdo al tipo de canal predominante (arterial, venosa, capilar, linfática o combinada). Las venosas son las más comunes y erróneamente se llaman hemangiomas cavernosos. En la mayoría de los casos, se encuentran presentes al nacimiento, aunque en ocasiones se detectan después. Histológicamente se componen de canales maduros, cubiertos por endotelio con muy poco músculo liso periférico. Precisamente esta anomalía de la pared, permite que con el tiempo se vayan expandiendo lentamente, pero no proliferan porque no son un tumor y por la misma razón no responden a agentes farmacológicos, sin embargo no recurren después de su extirpación.

Entre las *anomalías* vasculares, se encuentra el síndrome de nevo ampuloso azul, que se caracteriza por lesiones multifocales por demás frecuentes en la

piel, los tejidos blandos y el aparato digestivo. En esta última localización, existe hemorragia prácticamente durante toda la vida, a grado tal que requiere hierro de manera permanente e incluso transfusiones, aunque rara vez llegan a sangrar masivamente. Por endoscopia se aprecian lesiones tortuosas azulosas que presentan el signo del “escroto arrugado” ya que cuando se comprimen se vacían quedando un saco fruncido, que se vuelve a llenar. En ocasiones encabezan una invaginación intestinal. Se han empleado para el tratamiento del problema intestinal, escisiones en cuña, polipectomías y suturas a través de enterotomías, resecciones segmentarias y ligadura con bandas por vía endoscópica.

Los *leiomiomas* tienden a localizarse más en el yeyuno (44%) que en el íleon (37%). Se distinguen tres tipos: el superficial, los vasculares y los profundos. En general, se conforman por leiomiocitos que son células alargadas y en uso. Los vasculares (angioleiomiomas) son muy raros y su primera manifestación suele ser hemorragia del tubo digestivo, la que puede llegar a ser considerable.

Entre las *lesiones malignas primarias* se encuentran principalmente el adenocarcinoma, el carcinóide, el linfoma y los del mesénquima.

Los *adencarcinomas* son raros y como ya se señaló la mayoría se originan de los adenomas preexistentes. Así mismo se ha mencionado la mayor frecuencia en pacientes portadores de la enfermedad celiaca y de Crohn. Salvo aquellos que sangran tempranamente, la mayoría se diagnostican cuando ya hay metástasis y su manifestación inicial es habitualmente un cuadro de obstrucción.

Los *linfomas del intestino delgado* constituyen entre el 15% y el 30% de los del tubo digestivo. El 11% están en el yeyuno, el 29% en el íleon y el 51% en la cercanía de la válvula íleo cecal. Histológicamente, el 85% tienen células B y el 15% T. Dentro del grupo de células B el más común es el difuso de células grandes, seguido del asociado al tejido linfóide de la mucosa (ATLM), el que por cierto ya se ha descrito asociado a la infección con *Helicobacter pylori* del estómago o al síndrome de Sjögren. También se llegan a localizar en las placas de Peyer. Los linfomas que se relacionan con el esprue, son de células T.

Las *hiperplasias de las células endócrinas* del intestino delgado, se han relacionado más con los tumores carcinoides, habiéndose descrito también los asociados a la enfermedad de Crohn y a la colitis ulcerativa, lo que sugiere que una inflamación crónica de larga evolución, podría ser el estímulo para el crecimiento de éstas células, entre las que se incluyen argentafines, productoras de serotonina y enterocromafines. También se han descrito displasias entre ellas.

Los *carcinoides* son el 33% de los tumores del intestino delgado. Los más de los pacientes se encuentran entre la séptima y la octava década de la vida. Entre el 5% y el 7% se presentan como síndrome florido, lo que implica que ya existen metástasis hepáticas mucho antes de encontrar el primario. La mayoría de las veces se encuentran en el íleon, en ocasiones coinciden docenas de lesiones, y el tamaño es poco importante, ya que algunos de 0.5 cm dan metástasis muy tempranas. Con mucha frecuencia se encuentra fibrosis mesentérica e isquemia, ocasionadas por una reacción desmoplástica, llegando a acodarse e inmovilizarse el intestino. Se piensa que se originan de las células intraepiteliales endócrinas que producen serotonina. El manejo es quirúrgico, resecaando el segmento intestinal

comprometido, aún en presencia de siembras secundarias. La sobrevida a cinco años en casos con localización regional es del 65%, pero en aquellos con lesiones hepáticas es de tan sólo el 36%.

Los *tumores malignos mesenquimatosos*, provienen del estroma, del músculo liso, de grasa, de las vainas de los nervios periféricos y el llamado sarcoma de Kaposi. En relación a los primeros ya se mencionó a los provenientes de las células de Cajal.

Patología quirúrgica del colon, recto y ano.

La *enfermedad diverticular del colon* es endémica en el mundo occidental y los casos, a juzgar por el número que se detecta en la autopsia, se incrementan con la edad de la población, ya que con mucha frecuencia pasan desapercibidos clínicamente. Su prevalencia aumenta con la edad yendo de <10% en los menores de 40 años hasta un estimado de entre el 50% y el 60% en >80 años. Una variante es la enfermedad *asintomática*, la cual sorprende por el número de lesiones (diverticulosis) sin síntomas y obviamente de larga evolución. Otra expresión clínica es la llamada enfermedad *sintomática*, también conocida como florida (con dolor y síndrome de colon irritable) pero sin complicaciones, tratándose de una diverticulitis, que habitualmente se resuelve con tratamiento médico. La tercera es la llamada *enfermedad diverticular complicada*, en la que suelen haber diversas manifestaciones como hemorragia, peridiverticulitis, abscesos, perforación, fistula u obstrucción del colon. En ésta situación, es conveniente tener en cuenta que el flemón es una masa inflamatoria separada de y no relacionada, con una colección purulenta, mientras que el absceso pericólico, es una colección de material purulento cerca del colon o en la pelvis. La obstrucción se caracteriza por una estenosis, que compromete el tránsito intestinal; las fistulas incluyen conexiones colo-vaginales, colo-vesicales, colo-cutáneas y colo-intestinales; la perforación puede manifestarse como aire libre intraabdominal abundante o atrapado (“burbuja”) entre las asas en un sitio localizado. La hemorragia, es el cuadro de hemorragia transrectal que con más frecuencia, requiere transfusiones.

El colon por enema es buenísimo para identificar su presencia, la TAC sin medio de contraste también, pero ésta, lo es más para ubicar alguna de las complicaciones mencionadas previamente. La endoscopia es útil para efectuar el diagnóstico de la enfermedad, pero puede existir un divertículo inflamado e incluso un flemón que no será identificado por el endoscopista. Siempre hay el riesgo de perforación por insuflación exagerada y claro, por la introducción de bario a presión.

Se supone que su patogénesis es multifactorial pero hay dos situaciones determinantes, la edad en primerísimo lugar y la dieta baja en fibra, lo que no parece ser un factor tan universal ya que también se encuentran en vegetarianos. Es muy posible que el incremento de presión dentro del colon, “empuje” a la mucosa hacia el exterior a través de los puntos débiles de ésta pared que solo consta de una sola capa muscular circular, siendo vulnerable particularmente por donde entran los vasos. El *saco mucoso*, está cubierto por peritoneo. Las características anatómicas sin duda juegan un papel determinante, ya que si bien es cierto que la enfermedad tiene preferencia por el sigmoides, también llega a afectar a resto del colon, pero **no** al recto, en el cual la pared longitudinal cubre toda su circunferencia.

Los divertículos se presentan en filas “ordenadas” a los lados de las tenias y los apéndices epiploicos les cubren en algunos casos. Esta patología tiende concurrir con litiasis biliar y hernia hiatal constituyéndose así la llamada *triada de Saint* (1886-1973).

A los pacientes con divertículos asintomáticos hay que dejarlos en paz. Existe la tendencia que a los casos de diverticulitis, después de un segundo cuadro, de acuerdo a las particularidades de cada paciente, se consideren las bondades de la resección electiva, ya que existe evidencia que los cuadros repetidos están señalando el peligro inminente de una de las complicaciones ya mencionadas, siendo preferible intervenir cuando se ha resuelto el brote inflamatorio y no cuando se enfrenta una complicación de urgencia.

Se llega a presentar cáncer del colon en el 12% de los pacientes con enfermedad diverticular. No parece existir una relación causa efecto, aunque podría ser un ejemplo de la hipótesis de Virchow, quien en 1863 consideraba a la inflamación crónica como una probable causa del cáncer en general.

Rara vez se encuentran divertículos únicos; estos pueden crecer bastante y deben considerarse de origen congénito.

Enfermedades inflamatorias del colon. (EIC)

Se ha empleado este calificativo, para incluir a la colitis ulcerosa (CU) y a la enfermedad de Crohn en un apartado especial que les distingue de otras colitis con etiología bien definida. Aunque se les ha considerado como posiblemente relacionadas biológicamente entre sí, hasta el momento actual se acepta que son entidades diferentes.

De entrada, la EC como se ha señalado previamente, aunque “prefiere” localizarse en el íleon terminal, se puede encontrar desde la boca hasta el ano, en cambio, la CU sólo se encuentra en el colon.

La *colitis ulcerosa* lógicamente se presenta con úlceras de la *mucosa* tanto del colon como del recto y sus datos clínicos más característicos son la diarrea con expulsión de sangre y pus. Las zonas más gravemente afectadas son el sigmoides y el recto. El 30% suele presentarse como una enfermedad localizada al recto (*proctitis*), el 30% se asienta en el recto y sigmoides (*procto-colitis*), el 40% lo hace en el colon izquierdo (*colitis izquierda*), y en menor proporción abarca a todo el intestino grueso (*pan-colitis*). Como dato curioso, una vez que se establece en un sitio, rara vez se extiende, aunque el 30% de los casos de proctitis y la procto-colitis llegan a hacerlo un poco.

La EC ya se describió, pero en este apartado es conveniente hacer énfasis en que es una enfermedad de que afecta a casi *todas las capas* del intestino y que a diferencia de la CU, además del íleon, existe un “puente” de lesiones entre ambos segmentos del tubo digestivo al existir una presentación íleo-cecal. También puede al mismo tiempo, afectar en contigüidad a *todo* el colon, extendiéndose como un rosario de úlceras, de un extremo al otro o presentarse con lesiones “salteadas” separadas por intestino sano.

A pesar de que las causas de las EIC se desconocen, es posible que intervengan algunos factores genéticos. Por ejemplo entre el 10% y el 20% de los enfermos

con CU, comparten la enfermedad con algún familiar; además ya se señaló que los gemelos monocigóticos tienen muchas posibilidades de padecer EC. Sin embargo no es algo definido del todo, de serlo lo más probable es que sean múltiples las causas y en caso de no serlo, por lo menos son responsables de aumentar la susceptibilidad hacia estos problemas. Entre otros factores se han incluido infecciones virales y quizás alguna asociación a las dietas. Hasta el momento no hay nada definitivo, sin embargo, tradicionalmente ha prevalecido la idea de que la EC es el resultado de la activación inadecuada del sistema inmune de la mucosa ante la presencia de la *flora normal* del intestino. Recientemente, se ha sugerido la posibilidad de que exista *microflora anormal*, no habiéndose determinado con certeza, si esto influye como causa o es sólo el resultado de la inflamación crónica persistente. De ser cierta la participación de un agente patógeno como microflora anómala, entonces la siguiente pregunta lógica sería si existe la posibilidad de que la enfermedad sea . . . transmisible.

La CU y la EC, comparten algunas cosas en común, como el hecho de afectar más (pero no exclusivamente) a adultos jóvenes e iniciar súbitamente algunas veces de forma explosiva, pero en otras ocasiones con deterioro paulatino. La cronicidad es una característica deplorable, como lo es el que cursen con remisiones en las que mejoran bastante, que se alternan con recaídas graves y debilitantes, las que en algunos pacientes, están relacionadas incluso con las estaciones del año.

Si bien es cierto que en algo se parecen, a pesar de ello, sí existen diferencias bien marcadas.

La CU se caracteriza por diarrea sanguinolenta y pérdida de proteínas. En casos graves puede haber más de 20 evacuaciones diarias, con un alto contenido de nitrógeno (>20 g) equivalente a más de 600 g de proteína muscular; por ello, además de anemia grave, existe desnutrición severa.

Cuando todo el colon está comprometido, la inflamación es más grave distalmente. En casos cecales, con insuficiencia de la válvula íleo-cecal, puede coexistir *ileitis por reflujo* que se extiende hacia el íleon terminal del que llegan a verse afectados entre 30 y 40 cm. A diferencia de la EC, en la CU, la mucosa entre las úlceras también está alterada, sangrando fácilmente al toque del endoscopio. Dado a que se bloquean las criptas de Lieberkühn, se forman abscesos "cripticos". Los polimorfonucleares, son muy abundantes en la mucosa e igualmente lo son los linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas en la submucosa. Durante las exacerbaciones graves, la mucosa está literalmente destruida y la submucosa, aunque dañada no lo está tan gravemente como en la EC; esto también tiende a ser una característica de los casos con larga evolución. Los abscesos de las criptas se hacen coalescentes ocasionando úlceras mucosas longitudinales, por lo que en las áreas en las que sobrevive ese recubrimiento, se forman numerosos pseudopólipos inflamatorios, sobre todo en los cuadros de larga evolución (20%). También se aprecian incontables úlceras pequeñas.

Hasta el 15% de los casos de *enteritis regional*, como también se le llama a la EC, se localizan en el colon. Una diferencia fundamental con la CU, es el compromiso regional del intestino grueso. También es transmural y sobre todo en parches, separados por mucosa normal, esto ayuda mucho a diferenciarles

histológicamente ya que las biopsias de las lesiones y de las zonas sanas, permite establecer el diagnóstico, lo que no sucede con la CU en la cual no hay zonas mucosas respetadas. La fibrosis es importante ya que ocasiona acortamiento del intestino y la mucosa tiene la apariencia de empedrado. Al igual que el intestino delgado y otros sitios de tubo digestivo, el **granuloma** es un hallazgo muy característico en la EC, pero inexistente en la CU. En la EC suelen encontrarse fistulas, fisuras y abscesos perianales.

Las *complicaciones de la EIC* son serias y obligan a tratamientos de urgencia, muchos de ellos mutilantes.

El *megacolon tóxico*, es una emergencia verdaderamente seria y definitivamente es la más grave, pudiendo complicar tanto a la CU (10%) como a la EC (2.3%).

No se conoce con certeza qué le ocasiona, habiéndose atribuido a contracciones anormales del músculo liso del colon, presión basal baja en la luz del intestino o la inhibición del reflejo gástrico. Sea lo que fuere, el resultado es la parálisis y la dilatación del colon, en la que también podría influir hipomagnesemia e hipokalemia, así como algunos mediadores bioquímicos entre los que se incluye el óxido nítrico. Las que si son evidentes, son ciertas circunstancias que “disparan” su aparición, como el colon por enema, la suspensión súbita de los esteroides, la misma colonoscopia y la administración de narcóticos, anticolinérgicos o quimioterapia. La lesión típica del megacolon tóxico es la *desintegración* del músculo colónico y una gran congestión vascular transmural. En la mayoría de los casos, se dilata importantemente, pero no exclusivamente, el colon transverso (>5 cm), perdiéndose el patrón de las haustras. A ello se suma anemia, fiebre (>38°), taquicardia y leucocitosis de >10.500/mm³, así como deshidratación, cambios en el estado de conciencia, anormalidades electrolíticas e hipotensión. El diámetro colónico puede alcanzar los 16 cm.

Existen *tres fenotipos clínicos de la EC*, uno fistulizante, otro estenosante y un tercero inflamatorio. Las fistulas, pueden originarse en cualquier parte del intestino y abrirse como ya señalé a varios sitios. Hasta en el 50% de los casos presentan fistulas, incluso 20 años después del inicio de la enfermedad. Las más problemáticas son las perianales (54%), 24% son enteroentéricas, el 9% rectovaginales en el 13% a otros sitios incluyendo la piel, el retroperitoneo y la vejiga urinaria. Obviamente no es raro que una primera manifestación del problema sea fiebre y un absceso del psoas, neumaturia o expulsión de heces en una cicatriz abdominal o el ombligo. Cada caso debe manejarse de acuerdo a sus características, sin embargo la disponibilidad de infliximab, azatioprina o mofetil micofenolato, así como un adecuado ciclo de metronidazol, al parecer han mejorado su evolución y a veces hasta se logra la resolución, por lo menos temporal.

En todo paciente con EC que presente fiebre, dolor abdominal y leucocitosis, se debe buscar un absceso, ya que lo más probable es que sea secundario a una fistula. La mayoría de las veces, todo mejora después del drenaje quirúrgico, a lo que debe seguir manejo con antibióticos de amplio espectro y para facilitar el cierre de la fistula, se recomienda recurrir a terapias biológica y de inmunosupresión.

La displasia colorectal (DCR) y el cáncer (CCR), son mucho más frecuentes en pacientes con EIC que en la población general. La CU y la EC tienen entre sí

un riesgo similar para DCR y para CCR cuando la longitud afectada del colon es equivalente.

La displasia se clasifica en la de bajo grado, alto grado e indeterminada. En las dos primeras, el núcleo pierde su orientación sin extensión hacia la lámina propia, en la indeterminada los hallazgos suelen confundirse con inflamación crónica y en ocasiones en ésta y en la de bajo grado hay discrepancia entre los patólogos para hacer el diagnóstico. El hallazgo de displasia es importante debido a la presencia de lesiones malignas sincrónicas y el desarrollo de neoplasias metacrónicas.

Los factores de mayor riesgo para padecer CCR en este grupo de pacientes con EIC, son la enfermedad de larga duración que sea extensa, la presencia de colangitis esclerosante, el antecedente familiar de cáncer colorectal y la edad al momento del diagnóstico. De hecho, el 3.7% de los pacientes con CU están en peligro de padecer cáncer; el 5.9% lo están si presentan pancolitis. El riesgo a los diez años es del 2%, a los 20 años del 8% y a los 30 años del 18%. El 50% de las neoplasias se dan en el recto y sigmoides. La concurrencia de *colangitis esclerosante*, tiene un efecto sinérgico y triplica la amenaza.

La apariencia endoscópica de la mucosa puede variar, en ocasiones viéndose aparentemente normal y a veces granulosa, empedrada y aterciopelada. La más avanzada, suele estar asociada a placas, nódulos y pólipos evidentes. Dado a que los pacientes con CU esporádicamente presentan masas que semejan adenomas, se vuelve muy importante diferenciar a estas lesiones de las masas asociadas a displasia, ya que no sólo cambia el pronóstico sino que influye en el tratamiento de elección.

La masa relacionada a displasia es una lesión displásica irregular en un fondo de colitis activa, mientras que la que semeja adenoma, se presenta como una masa aislada, sin mucosa displásica en el epitelio circundante, ésta tiene un riesgo bajo de convertirse en cáncer, a diferencia de la primera cuyo riesgo de malignidad es bastante elevado.

Es indispensable que antes de tomar las decisiones terapéuticas, las muestras sean revisadas por un segundo patólogo. Los casos con displasia de alto grado y una masa asociada a ella, deben ser sometidos a procto-colectomía total. Aquellos con adenomas esporádicos, requieren polipectomía y vigilancia colonoscópica. Aún se discute el mejor manejo de la displasia de bajo grado en una mucosa plana, pero todo parece indicar que se debe recomendar la procto-colectomía total. Aquellos con displasia indefinida, después del manejo médico de la colitis, deben ser vigilados.

Se desconoce el tiempo que tarda la displasia para convertirse en cáncer en la EIC, pero podría ser de unos tres años. Es muy conveniente recordar, que la colonoscopia con 33 biopsias, tiene el 90% de confiabilidad para detectar displasia, las biopsias se deben realizar a cada 10 cm y tomarse en cuatro cuadrantes; si se efectúan 64 tomas se incrementa la certeza diagnóstica al 95%. Con la cromoendoscopia en la que se emplea azul de metileno, se incrementa hasta en un 300% la detección ocular de zonas displásicas, lo que a simple vista sería imposible apreciar.

Al igual que en otros sitios, hay que tener presente que no todos los carcinomas siguen la secuencia displasia-negativa, displasia indefinida, displasia de bajo grado y displasia de alto grado, ya que muchas lesiones malignas se generan hasta en

lesiones con muy pocos datos de displasia de bajo grado. No se diga las posibles discrepancias entre los patólogos, por lo que se insiste en la recomendación de que sean por lo menos dos, los que revisen las biopsias. Actualmente es posible recurrir a las inmunotinciones, las que permiten identificar un 96% de displasias de bajo grado y un 80% de alto grado.

La *colangitis esclerosante primaria* (CEP), es una alteración de las vías biliares que se caracteriza por estenosis y abalorios de los conductos biliares, con colestasis crónica. Aún no se entiende del todo por qué se asocia, con mucho, más a la CU que a la EC.

La CEP parece ser la consecuencia de la respuesta anómala de los macrófagos contra las bacterias intestinales, lo que ocasiona la liberación anormal de interleucina y FNT- α lo que da origen a la inflamación crónica en los conductos.

La CEP no está relacionada al inicio de la CU y aunque a veces ésta antecede a la lesión biliar, hay casos en los que la CEP precede hasta en cuatro años a la CU. La presencia de CEP aumenta el riesgo acumulado para cáncer del colon en los enfermos con CU.

En los últimos años, se ha explorado la *quimio-prevención*, con la intención de espaciar o evitar los cuadros de repetición y claro está, detener con ello la progresión del padecimiento, con la idea que esto podría evitar la aparición del cáncer. Entre los medicamentos empleados, se encuentran 5-amino-salicilatos, AINES, corticoides, inmunomoduladores, ácido ursodeoxicólico, folatos, calcio y estatinas.

La proctocolectomía, es el manejo de elección y sólo en casos excepcionales se efectúan resecciones intestinales subtotales. Tradicionalmente, éstas terminan con ileostomía, pero se ha popularizado la construcción de ileo-procto anastomosis “continentes”.

La *inflamación de los reservorios* de las llamadas ileostomías continentales (“bolsitis”, “reservoritis”), introducidas por Kock (1924), es una alteración inflamatoria no específica de esos sacos intestinales que se construyen después de la colectomía total, para evitar la ileostomía terminal, reestableciendo la continuidad del tubo digestivo con una anastomosis reservorio-anal. Es quizá una de las complicaciones más frecuentes y de larga duración en los enfermos con CU operados.

Se desconoce su causa exacta, pero se han considerado el sobrecrecimiento bacteriano, el estancamiento fecal, los ácidos biliares en las heces, deficiencias nutricionales, complicaciones isquémicas después de la cirugía, recurrencia de la CU, una EC no descubierta antes de la colectomía, o una nueva EIC. Es mucho más frecuente en pacientes operados por CU que en los sometidos a colectomía por poliposis familiar.

La mucosa se ve edematosa, granular, friable con exudado mucoso, compromiso vascular y ulceración. La inflamación en ocasiones afecta a toda la mucosa de la bolsa y a veces sólo a la distal. La biopsia revela infiltración de neutrófilos, abscesos en las criptas y ulceración. A medida que pasan los años va incrementándose más el riesgo de padecerla, siendo del 15% para los operados por poliposis y del 45% con CU. Si el enfermo presenta CEP, el riesgo se incrementa al 80% en pacientes con

CU. El manejo es un tanto empírico, pero parecen ser más efectivos los antibióticos y fórmulas prebióticas (lacto bacilos, bífido-bacterias, *E coli* no patogénica, etc.)

Enfermedades infecciosas del colon.

La *Amibiasis intestinal*, aunque en menor proporción hoy en día, sigue siendo un problema de salud y sin duda es, entre las enfermedades ocasionadas por protozoarios, la más distribuida geográficamente por lo que los cirujanos generales, en cualquier parte del mundo, enfrentan de vez en cuando sus complicaciones. La *Entamoeba histolytica* se ingiere con la comida contaminada, y el sitio que generalmente afecta es la mucosa del ciego, el colon ascendente, el recto y el sigmoides, todos ellos, zonas que actualmente están al alcance del colonoscopio, lo que permite la toma de biopsias; en algunas series se reporta el compromiso de todo el colon hasta en el 60% de los casos.

Aún se desconoce con exactitud que es lo que determina que los trofozoitos de *E. histolytica*, puedan permanecer en el colon sin causar daño a la mucosa y de pronto la invadan y destruyan al tejido intestinal. Sin estar del todo probado, pareciera ser que la presencia de otras bacterias enteropatógenas llega a exacerbar la virulencia de la amiba predisponiendo, a la mucosa intestinal contra su ataque, el que en ocasiones es mortal.

La invasión de la mucosa se origina por la destrucción, causada por el trofozoito, de las células epiteliales así como de los neutrófilos y los linfocitos. La interacción del parásito con la mucosa intestinal ocasiona una respuesta inflamatoria y la réplica defensiva depende de la activación del factor nuclear B y la secreción de linfoquinas.

La lesión típica es una úlcera en sacabocado o a veces extensa, llegando a ser de más de 2 cm, con un exudado amarillo-grisáceo en su base. En el recto, la inflamación y el edema llegan a dificultar la visualización adecuada de las lesiones, lo que en ocasiones hace que se confunda con otro tipo de disenterías. Inicialmente sólo existe una reacción moderada a la presencia de la amiba, sin que exista alteración de la muscular y la serosa. Cuando progresa, se genera invasión secundaria y la pared intestinal se engruesa y edematiza moderadamente, pero rara vez se llega a encontrar invasión linfática, siendo excepcional identificar amibas en los ganglios. Esta apariencia “inocente” puede confundir al cirujano, quien llega a menospreciar la gravedad del daño cuando palpa al colon durante la laparotomía.

La mayoría de las veces, las lesiones se resuelven sin que dejen tejido cicatricial abundante, aunque la mucosa suele verse delgada y atrófica. No es rara la presencia de pseudopólipos y algunas veces de *amebomas*, lesiones que se caracteriza por el abundante tejido de granulación y desde luego la presencia de amibas, las que se identifican por ser un organismo unicelular con cuatro núcleos oscuros y pequeños.

Entre el 2% y el 5% de los casos, el problema se extiende fuera del intestino, llegando a localizarse rara vez en el cerebro, el pulmón, la pleura y el pericardio, sin embargo sí es relativamente frecuente en el hígado, a donde sin duda llega a través de la vena porta, haciéndolo particularmente vulnerable el antecedente de alcoholismo.

El diagnóstico, se efectúa mediante la endoscopia y la identificación del parásito en las heces o en muestras obtenidas mediante raspado y biopsias rectales. La presencia de trofozoitos hematófagos es típica, de *E. histolytica*, sin embargo en sólo el 50% de las biopsias se demuestra la amiba, por lo que se le considera de baja sensibilidad y especificidad.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras colitis de origen infeccioso como la disentería bacilar, salmonelosis y balantidiasis. Las lesiones granulomatosas, obligan a pensar en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esquistosomiasis y desde luego cáncer. Es conveniente insistir en que si bien tradicionalmente se ha considerado como indispensable la identificación de la amiba, hay que tener en cuenta que su simple presencia, no excluye la posibilidad de que ésta coexista con otras patologías del colon. Tampoco hay que olvidar que existen otras amibas como *E. moshkovskii* y *E. dispar* que no son patógenas, pero que pueden confundirse con *E. histolytica*; de la cual afortunadamente, en la actualidad es posible detectar un antígeno específico cuya sensibilidad y especificidad es del 95%, con lo que disminuye considerablemente la necesidad, para efectuar el diagnóstico preciso, de realizar estudios repetidos de heces y colonoscopías, debiéndose tener en cuenta que aunque es una prueba muy útil, los pacientes permanecen positivos hasta varios años después de padecer el problema lo que hace difícil en zonas endémicas distinguir entre los cuadros “viejos” y los “nuevos”.

La *perforación colonica* es rara, sin embargo cuando ocurre es bastante grave, y puede darse a partir de una lesión ulcerosa o de un ameboma. Dadas las características del recubrimiento peritoneal del colon, éstas pueden abrirse hacia la cavidad abdominal o con más frecuencia hacia el retroperitoneo, localizándose habitualmente en el ciego, el colon ascendente, el recto y el sigmoides. La gravedad desde luego depende mucho de que la perforación sea libre o exista reacción severa y eficaz localmente, que impida la súbita diseminación del contenido colónico. En ocasiones existe más de una perforación, debiendo el cirujano resistir la tentación de cerrarlas, ya que la pared del colon es muy friable; en esos casos lo menos agresivo y por demás eficaz, es la creación de una derivación intestinal seguida del manejo sistémico adecuado.

La *hemorragia masiva* es relativamente rara, pero llega a darse, originándose en una úlcera que se extiende rápidamente y erosiona un vaso. Desgraciadamente en ocasiones, la gran inflamación de la mucosa impide la identificación del sitio de hemorragia por lo que de no identificarse endoscópicamente y lograr detenerlo con medidas conservadoras, llega a ser necesaria la colectomía parcial o total, complementada con ileostomía derivativa.

La *tiflitis* (Gr. *typhlon* = ciego) amibiana es la inflamación resultante del compromiso del ciego y semeja clínicamente un cuadro de apendicitis, lo cual es menos habitual. Como un hecho característico del compromiso cecal, la diarrea es menos frecuente en esta localización que en otras zonas del colon. La mayoría de las veces el diagnóstico no se sospecha clínicamente, pensándose habitualmente en una alteración apendicular de índole bacteriana. El problema real es que en casos de amibiasis, la apendicectomía es un procedimiento muy agresivo ante la gran alteración del ciego, el cual es friable. El clínico experto, sobre todo el que practica

en áreas consideradas como endémicas, podría optar de inicio y ante la duda, por un manejo agresivo antiamibiano, con observación cuidadosa de la evolución del caso, a menos desde luego, que sea evidente un cuadro de peritonitis aguda.

La formación de un *ameboma*, probablemente sea la complicación crónica más frecuente de la amibiasis intestinal. Se caracteriza por ser una masa granulomatosa dura, con múltiples abscesos en su interior, identificándose vegetaciones en las que se aprecia la presencia de *E. histolytica*. La lesión no está encapsulada y tiene tendencia a diseminarse formándose más tejido de granulación y nuevos abscesos lo que llega incluso a ocasionar una fistula enterocólica. Aunque con frecuencia ocurre en un solo lugar, no es excepcional (10%) que tenga localización múltiple; el 40% se genera en el ciego, 26% en el canal anal en el recto y el sigmoides, 10% en el colon transverso y 5% en el sigmoides. Se insiste en que siempre debe efectuarse el diagnóstico diferencial con otras patologías colónicas, como diverticulosis, enfermedad de Crohn, granulomas por esquistosoma, tuberculosis, lesiones micóticas y desde luego neoplasias benignas y malignas. La prueba terapéutica, obviamente es válida, pero tarda varias semanas en notarse el efecto, por lo que la espera, podría no ser muy conveniente en casos de confusión diagnóstica con una lesión cancerosa.

Las *fistulas* entre segmentos afectados del colon son raras, sin embargo de vez en cuando se encuentran, como ya se comentó, algunas son enterocólicas asociadas a un ameboma o con abscesos localizados consecutivos a la perforación de una úlcera la cual erosiona paulatinamente hacia una víscera vecina, mecanismo semejante a lo que sucede en casos de diverticulitis, enteritis regional y granulomas por hongos. En manejo antiamibiano efectivo, en algunas ocasiones es suficiente para que se resuelva la complicación, de no ser el caso, el abordaje deberá ser quirúrgico.

También se llega a comprometer la *piel* vecina a la apertura de una fistula amibiana. Habitualmente se asocia a patología intestinal o hepática, localizándose con más frecuencia en la pared abdominal, el perineo y los genitales. Habitualmente existe necrosis cutánea progresiva, así como del tejido celular subcutáneo, apareciendo tejido de granulación en las que se encuentra el trofozoito hematófago. Algunas lesiones son superficiales y otras son profundas. En la primeras, que habitualmente son úlceras y fisuras, predomina además de necrosis, espongiosis epidérmica, demostrándose los trofozoitos hematófagos. En las profundas con compromiso dérmico, existe licuefacción del tejido graso y necrosis supurativa. No es raro encontrar también vasculitis o trombosis con amibas intraluminales. Se han reportado casos de amibiasis genital. El SIDA no parece ser una causa predisponente.

La aparición de *megacolon tóxico*, aunque rara, no deja de ser una complicación latente en casos graves de disentería amibiana; al igual que en otras etiologías, es un cuadro grave y el manejo debe ser multidisciplinario.

El *Tripanosoma cruzi*, transmitido por el piquete de la “*chinche asesina*” que es una subfamilia de los Triatomas, también conocida como “*chinche besucona*”, sigue siendo hasta la fecha el agente etiológico más común de la miocarditis. La tripanosomiasis americana afecta entre 10 y 16 millones de seres humanos desde México hasta la América del Sur, presentándose unos 50,000 casos nuevos cada año.

El parásito, además del corazón, afecta al esófago y al colon destruyendo sus ganglios autonómicos, lo que resulta en megaesófago y en mega colon respectivamente. Los mecanismos de la lesión se desconocen y aunque particularmente en el colon, se han atribuido a alguna alteración autoinmune que compromete a los ganglios autonómicos, existe evidencia actualmente de una posible asociación entre el parasitismo tisular y la inflamación, con la gravedad de las lesiones, generada a través de un proceso permanente de daño celular en el cual los eosinófilos, los mastocitos y los macrófagos están íntimamente asociados a la fibrosis típica del plexo mientérico y del músculo liso de los pacientes chagásicos. Estas alteraciones, aunque similares en las muestras de megacolon idiopático, son en general menos severas.

Entre las complicaciones del megacolon chagásico, se encuentran impactación fecal, vólvulo, ulceración y perforación lo que requiere de manejo de urgencia. La mayoría de las técnicas existentes de resecciones electivas no dan resultados satisfactorios.

El tratamiento médico de la enfermedad de Chagas en la fase aguda, actualmente es a base de benznidasole y nifurtimox, aunque frecuentemente son mal tolerados.

La *tuberculosis colónica* puede ser uni o multifocal, afectando con más frecuencia al ciego; también se llega a localizar en el recto y el ano en donde predominan las fistulas. La colonoscopia permite identificar úlceras (70%), deformidades de la válvula ileocecal (40%), estenosis (23%), lesiones polipoideas (14%) y bandas fibrosas (7%). Las más de encuentran en el ciego y el colon ascendente (50%). Histológicamente se detectan los típicos granulomas con necrosis caseosa y aún en su ausencia la biopsia permite el diagnóstico, particularmente si se estudian mediante RPC. En los pacientes con SIDA, las manifestaciones además de serias, en ocasiones son atípicas; igualmente sucede en los pacientes manejados con inmunosupresores como el infliximab.

La colitis por *Clostridium difficile*, es una inflamación aguda del colon que se atribuye principalmente a la liberación de toxinas A (enterotoxina) y B (citotoxina) en la luz intestinal, lo que ocasiona un cuadro de diarrea aguda muy debilitante y en ocasiones mortal. Considerada originalmente como una enfermedad meramente nosocomial, ahora se le identifica en asilos e incluso se han descrito casos adquiridos en la comunidad, preponderando en sujetos con enfermedades debilitantes y mal nutridos, sobre todo los que están recibiendo antibióticos como la clindamicina, amoxicilina y cefalosporinas o consecutiva a quimioterapia y al empleo de drogas supresoras de la acidez gástrica. En las evacuaciones diarreicas se aíslan las toxinas, cuya actividad se puede determinar en el laboratorio. Esto se puede realizar con la detección del efecto citopático de las toxinas, sobre todo la B, en un medio de cultivo celular entre las que se incluyen las Vero, los fibroblastos humanos y Hep 2, sobre los que causan una alteración caótica del cito-esqueleto. Si bien es cierto la prueba es excelente, toma algún tiempo por lo que hoy en día se prefieren los estuches comerciales para detección de las toxinas por radioinmunoensayo. Ésta diarrea asociada a una enfermedad subyacente, en sí misma ya es grave y tiene una mortalidad del 20% en el primer mes consecutivo al diagnóstico y del 27% a los tres meses siguientes.

Por medio de la endoscopia, se identifican placas blanco amarillentas membranosas diseminadas sobre la mucosa, con fibrina, leucocitos y restos epiteliales.

En cuanto se sospeche el diagnóstico, se debe aislar al enfermo y además de suspender al antibiótico responsable, se puede recurrir al empleo de vancomicina, metronidazol, nitazoxanida, rifaximina, OPT-80 y agentes que se unan a las toxinas o anticuerpos contra las mismas. La enfermedad puede evolucionar a sepsis, peritonitis, dilatación tóxica y en ocasiones perforación, la que tiene una mortalidad superior al 50%. En los casos fulminantes, la única alternativa es la colectomía total.

Enfermedades del apéndice vermiforme.

El apéndice vermiforme (L. *vermis* = gusano), es un divertículo del ciego que aparece durante el descenso del hemicolon derecho. No se le conoce función alguna, sin embargo se ha sugerido, sin comprobarse, que dada la gran cantidad de tejido linfoide con la que cuenta, podría jugar cierto papel relacionado con la inmunidad. Normalmente secreta diariamente menos de 5 ml de moco y de vez en cuando se llegan a identificar en su luz cuerpos extraños, como municiones, palillos o incluso alfileres, parásitos (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* y *Strongyloides stercoralis*), hiperplasia linfoide y fecalitos. Ocasionalmente también presenta una zona de estenosis.

Después de los traumatismos, los cuadros de *apendicitis aguda*, son la causa más frecuente de dolor abdominal agudo que requiere manejo quirúrgico. En la mayoría de los casos, el origen de la inflamación se desconoce, sin embargo algunos se asocian a obstrucción de la luz por cuerpo extraño, el propio tejido linfático, torción o incluso un tumor carcinoide. En las fases tempranas, existe congestión vascular, edema y un exudado de polimorfonucleares con exudado fibrinoso. Independientemente de que haya o no obstrucción, las células mucosas continúan con la producción de moco, lo que ocasiona aumento de presión en la luz y compresión de la pared, seguido de edema y congestión vascular, con lo que se compromete la irrigación, se pone en peligro la viabilidad de los tejidos y expone el drenaje venoso. Se desarrolla infección y la acumulación de pus origina un absceso. Al progresar el cuadro, se obstruye la arteria apendicular lo que desencadena gangrena, la que se identifica por una típica coloración verde grisácea, con zonas de franca necrosis y acúmulo de exudado purulento.

La perforación se origina en entre el 19% y el 35% de los casos, lo que sin duda incrementa su morbi-mortalidad, sobre todo porque puede ocurrir en los extremos de la vida, siendo particularmente graves en los ancianos.

El *mucocoele* es una dilatación obstructiva del apéndice cecal, ocasionada por el acúmulo de material mucoide intraluminal. Esto puede deberse a un quiste de retención, hiperplasia mucosa, a cistoadenoma o a cistoadenocarcinoma mucinosos. Este mucocoele se identifica entre el 0.2% y el 0.3% de los especímenes de apendicectomía y aunque parece ser una cifra baja, dado los casos de patología apendicular que atiende anualmente el cirujano general, se tiene que topár con ellos de vez en cuando. Se han reportado algunos casos de mucocoeles intramurales e incluso de su invaginación hacia la luz cecal.

Como ya se señaló, los mucocelos pueden estar asociados a patología benigna o maligna y deben ser tratados correctamente ya que de no hacerse, llegan a progresar a *pseudomixoma* peritoneal, el que proviene mayoritariamente precisamente de las lesiones apendiculares. Es conveniente que el cirujano recuerde que cuando el mucocelo se extirpa intacto, no presenta mayor riesgo para el enfermo, sin embargo todo lo contrario sucederá si se rompe y escapan las *células epiteliales* hacia la cavidad abdominal. De hecho, se recomienda que si la lesión se identifica por laparoscopia, ésta debe convertirse para, por un lado reseca intacta la lesión y por otro, evitar la siembra de células en los puertos de acceso, además de contar con el beneficio adicional de permitir la exploración adecuada del resto de la cavidad peritoneal. Se insiste, el mucocelo apendicular es una lesión benigna, siempre y cuando se extraiga intacto, de romperse, el asunto sin duda se complicará.

El 5% de los tumores "*Carzinoides*" descritos en 1907, se localizan, de acuerdo a las últimas estadísticas, en el apéndice cecal, aunque esto podría obedecer al hecho de que cada vez en más rara la apendicectomía incidental.

Hasta dos tercios de estos tumores, se localizan en la punta del apéndice y por ello rara vez ocluyen la luz apendicular, no se asocian con frecuencia a cuadros agudos; sólo el 10% llegan a crecer cerca o en la base, en donde si pueden ocasionar apendicitis aguda por obstrucción al drenaje mucoso.

Al momento de identificarse, estos tumores son menores a 2 cm, los que excepcionalmente se asocian a metástasis, por lo que la apendicetomía simple resuelve el problema. Sin embargo ocasionalmente son más grandes y estadísticamente se asocian más a malignidad por lo que deben ser manejados individualmente, dependiendo de su localización, exploración de abdomen, la edad del paciente y la experiencia del cirujano. Histológicamente es idéntico a otros tumores carcinoides del intestino delgado.

No es raro encontrar algunos *adenomas apendiculares* los que histológicamente son semejantes a los localizados en otras partes del colon. Con la excepción de las lesiones tubulares pequeñas, la mayoría se parecen mucho a los mucocelos y no hay que olvidar que los adenomas y los cistoadenomas, deben considerarse como lesiones premalignas.

Los *adenocarcinoides* también llamados de células caliciformes, se caracterizan por compartir las características histológicas de los adenocarcinomas y de los tumores neuroendócrinos, es decir, se encuentran además de células productoras de mucina, gránulos con los marcadores típicos de los segundos. Esto se podría explicar por el origen de las células precursoras de las criptas de Lieberkühn. Se ha descrito el peligro de las siembras peritoneales, sin embargo llama la atención que en muchas ocasiones, en ellas, sólo se identifican células adenocarcinomas, lo que podría evidenciar una aparente discordancia con el tumor apendicular primario.

El *adenocarcinoma apendicular* es menos frecuente que los tumores carcinoides y los cistoadenomas mucinosos, encontrándose únicamente entre el 0.1% y el 1.35% de los especímenes de apendicetomía. No es raro que esté asociado a un adenoma y predominen, tal como sucede con el resto del colon en sujetos entre los 52 y los 60 años de edad. Al igual que las demás neoplasias del apéndice cecal, la mayoría son hallazgos quirúrgicos y hasta en el 45% de los casos al momento

del diagnóstico ya existe carcinomas peritoneal; rara vez invaden a la vejiga urinaria. Los mucinosos se perforan a la cavidad peritoneal por lo que no es raro encontrar siembras en el ovario, en un saco herniario o diseminadas en la superficie serosa, algunas veces invaden al retroperitoneo e incluso llegan a presentarse como un acúmulo de moco en la nalga o el muslo.

Los *carcinomas de células pequeñas* extrapulmonares, son muy raros y más lo son los originados en el apéndice. Son lesiones graves, en ocasiones diagnosticadas como originarias del colon ascendente. El diagnóstico se hace con la identificación de las células pequeñas típicas por su núcleo ovoide, cromatina dispersa, citoplasma escaso y múltiples mitosis. Es posible que se originen de las células neuroendócrinas del epitelio gastrointestinal.

Lesiones neoplásicas del colon y recto.

El *cáncer colo-rectal* (CC-R) es una lesión compleja que atraviesa por diversos estadios en relación a su genética molecular. El primer paso en esa carcinogénesis, es la aparición de un pólipo neoplásico en la mucosa del colon, cuya histología es la que determina su potencial maligno.

Existen dos tipos de pólipos, uno adenomatoso y otro hiperplásico. Los *adenomatosos* tienen núcleos hiper cromáticos, grandes en forma de puro y apelonados en un patrón de palizada, clasificándose en tubulares, debido a que tienen unas estructuras que semejan cilindros y vellosos por las vellosidades que les dan una apariencia frondosa. Los *hiperplásicos* tienen muchas células glandulares con disminución del moco citoplasmático, pero sin hiper cromatismo nuclear, estatificación o atipia.

Cada año, se presentan en el mundo cerca de un millón de nuevos casos de CC-R. La mayoría se originan de pólipos adenomatosos dentro de lo que se ha llamado la secuencia convencional *adenoma-cáncer*. Recientemente se ha reconocido la posibilidad de que un pólipo hiperplásico (serrado) pueda ser origen de carcinoma, estableciéndose otra teoría denominada *adenoma serrado-carcinoma*.

Tradicionalmente se admitían, casi sin discusión, cuatro proposiciones básicas para la aparición del CC-R. La primera, aceptaba que todas (o por lo menos la mayoría) de las neoplasias malignas colo-rectales se originaban de pólipos precancerosos. La segunda, señalaba que los pólipos predominantes son los hiperplásicos y los adenomas. La tercera aseguraba que los adenomas son básicamente neoplasias epiteliales con un potencial canceroso, a diferencia de los hiperplásicos que prácticamente son lesiones epiteliales benignas sin tendencia a la malignidad. Por último, la cuarta, que aseveraba que para que un adenoma, evolucionara a carcinoma, tendría que seguir una sola línea secuencial de alteraciones genéticas que involucraban específicamente a genes supresores de tumor como *APC* y *p53* u oncogenes como *KRAS*.

Hace poco más de 15 años, se empezaron a consolidar los reportes sobre tipos intermedios de pólipos colorectales. Desde entonces han aparecido descripciones de lesiones mixtas como los adenomas serrados, en los que hasta en un 11% se identifica displasia severa o carcinoma intramucoso, lo que les hace lesiones precancerosas propensas a la malignidad, con tendencia a localizarse en el colon

proximal (35%). De hecho, se consideran como adenomas muy semejantes a pólipos hiperplásicos en los que el epitelio de las criptas adopta el contorno de una sierra.

Esto ha zanjado una brecha en relación al origen de algunos subtipos de CC-R que no se podían relacionar con un adenoma preexistente. Actualmente, se ha demostrado que existe una vía alterna que hace del CC-R algo más que una sola enfermedad, reconociéndose otros posibles senderos, como sería la ya mencionada ruta serrada que se origina en las lesiones polipoideas hiperplásicas o algunas con las que se relacionan.

Desde luego, no queda duda que deben existir diversos mecanismos moleculares en la evolución del CC-R. Por un lado es bien reconocido el hecho de que la mutación y pérdida de ambos alelos (Gr. *allēlōn* = unos a otros, uno a otro) *APC*, puede iniciar un adenoma esporádico. El gene *APC*, protege contra la inestabilidad cromosómica, la que de darse, permite el paso de adenoma a carcinoma. Así mismo, el estudio de casos de CC-R hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch 1928-) llevó al descubrimiento del gene reparador de los desajustes del ADN, cuya alteración causa lo que se ha llamado “*inestabilidad genética microsatelital*” (IGMS), la cual se considera como indispensable para la carcinogénesis, al permitir una rápida acumulación de alteraciones genéticas, sin programación de la muerte celular o apoptosis.

La IGMS no sólo se encuentra en el síndrome de Lynch, también se encuentra hasta en el 15% de los CC-R esporádicos.

Actualmente se acepta la existencia de dos tipos de adenomas serrados; uno denominado “tradicional” (AST) y otro llamado “sésil” (ASS). El primero es muy semejante al adenoma, tanto macro como microscópicamente ya que habitualmente es pediculado, con una arquitectura vellosa o túbulovellosa y se localiza más en el colon distal. El ASS, como su nombre lo indica habitualmente es sésil, tiene una arquitectura tubular y se considera la lesión típica de la poliposis hiperplásica, localizándose más en el ciego y en colon ascendente proximal en los casos esporádicos. Muchas de las lesiones no se pueden diferenciar de los pólipos hiperplásicos, a pesar de emplearse algunas técnicas de colonoscopia especializadas, como la magnificación óptica y la tinción de la superficie epitelial. Otros se aprecian con la superficie cerebriforme típica de los adenomas vellosos o túbulovellosos. A nivel molecular, la mayoría de los ASS tienen mutación de *BRAF* y muestran metilación del ADN, incluso algunos llegan a presentar IGMS, sobre todo los que tiene focos de displasia. Contrasta el hecho, de que la “firma molecular” de los AST es mucho más variada, ya que algunos tienen mutaciones de *BRAF*, otros de *KRAS* y varios ninguna. Actualmente se acepta que por lo menos 20% tiene la *firma molecular* que les ubica como ASS o AST.

Síndromes poliposos hamartoides. (SPH)

Los SPH, son un grupo de alteraciones que comparten dos características primordiales: la presencia de pólipos gastrointestinales de apariencia benigna y un riesgo evidente de padecer CC-R. Entre ellos se incluye los síndromes de poliposis juvenil, Peutz-Jeghers, el del hamartomatoso tumoral *PTEN* (previamente

Bannayan-Riley-Ruvalcaba y Cowden), Cronkhite-Canadá y el hereditario de poliposis mixta (mezclada). No se ha entendido del todo el por qué la progresión de estos síndromes a cáncer, sin embargo se considera un mecanismo distinto al de la poliposis adenomatosa, que se ha llamado *efecto del paisaje*, en donde los cambios predominantes en la lámina propia, pueden ocasionar la aparición de neoplasias epiteliales.

Los *pólipos juveniles* se han clasificado como hamartomas y en ellos se encuentra un crecimiento de la lámina propia adenomatosa que contiene glándulas en las que se identifica dilatación quística (quistes mucosos de retención) y en ocasiones se identifica una arquitectura serrada. Típicamente son pólipos esféricos con una erosión en su superficie epitelial. Pueden ser únicos o varios y no es excepcional identificarlos en el colo-recto de menores de edad.

Existe una forma rara de poliposis juvenil sin antecedente familiar, que se caracteriza por diarrea, hemorragia, invaginación intestinal e incluso muerte temprana.

En adolescentes y adultos jóvenes, se presentan otros casos de *poliposis juvenil*, en los cuales las lesiones polipoideas suelen encontrarse sólo en el colon y recto o presentarse de manera generalizada en todo el tubo digestivo siendo el estómago, rara vez, el principal segmento comprometido. Esta variedad puede coincidir con defectos extraintestinales como anomalías del cráneo o del corazón, paladar hendido, polidactilia y malrotación intestinal. El número de lesiones va de 5 hasta 200 y tienden a ser multilobulados con cierta falta de expansión de la lámina propia, encontrándose displasia focal lo que explicaría la mayor frecuencia de malignidad. Ocasionalmente se han descrito variedades familiares, lo que indica un modo hereditario autosómico dominante, existiendo incremento del riesgo de cáncer, el que se estima del 68% alrededor de los 60 años de edad, siendo más frecuentes los mucinosos y/o los pobremente diferenciados.

Al momento de su diagnóstico, éstas lesiones polipoideas, de inmediato generan la duda (y la angustia) de su posible evolución a cáncer colorectal. En general se acepta que los menores portadores de un pólipo único, rara vez llegan a presentar CC-R. Sin embargo, el subgrupo que presenta el cuadro florido de poliposis juvenil con características adenomatosas es el que está en mayor posibilidad de presentar una neoplasia, teniendo un riesgo acumulado del 50%, haciéndose evidente el problema en promedio a los 37 años de edad, tanto para los casos esporádicos como para los de índole familiar, con un riesgo de CC-R del 38% y en resto del tubo digestivo del 21%, incluyendo al estómago y al páncreas.

En los casos del *síndrome de Peutz-Jeghers*, los pólipos colorectales son menos frecuentes, haciéndose el diagnóstico en promedio a los 24 años de edad. Los pólipos pueden ser casi milimétricos y sésiles o hasta de varios centímetros y pediculados. En relación al CC-R, en estos casos, se considera un riesgo acumulado de 39%, entre los 15 y los 64 años, con una edad promedio de 46 años.

El *síndrome hamartomatoso tumoral PTEN* es una entidad patológica muy compleja, en la que agrupan los casos semejantes a los de la paciente llamada Raquel Cowden y el descrito por Bannayan-Riley-Ruvalcaba, caracterizados por un espectro fenotípico, ocasionado por una mutación del gene *PTEN*. Estos pacientes

cursan con una variedad abigarrada de manifestaciones, bocio, cáncer tiroideo, alteraciones mamarias (enfermedad fibroquística, adenocarcinoma ductal), lesiones cutáneas como hiperqueratosis palmar y plantar, papilomas orales, fibromas, malformaciones arteriovenosas, tumores genitourinarios y lipomas entre otras. El 22% tienen pólipos hamartomasos en el estómago y el 29% en el colo-recto, pero a pesar de ello parece no existir una asociación importante con el CC-R, aunque claro está que estos enfermos también pueden ser, de manera esporádica, portadores de la enfermedad.

El *síndrome de Cronkhite-Canada* se caracteriza por poliposis gastrointestinal, (sin afectar al esófago), alopecia, pigmentación de la dermis y atrofia de los lechos ungüeales, cursando con enteropatía perdedora de proteínas y alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipo magnesemia e hipocalemia). La característica típica de los pólipos es la presencia de dilataciones quísticas glandulares sin áreas de epitelio adenomatoso. En el estómago y el colon, los pólipos no son adenomatosos, son francamente hamartomatosos, sin embargo en el 9% de los portadores se presenta CC-R y entre ellos se hallan no solo los hamartomas sino pólipos adenomatosos en los que se encuentra acumulación de *p53* en sus zonas carcinomatosas, así mismo, en el 40% se identifican adenomas serrados.

El *síndrome hereditario de poliposis mixta*, se caracteriza por la presencia de pólipos exclusivamente en el colon y recto, sin que se asocien a otras anomalías. Un hallazgo típico, es el que las lesiones sean mixtas, encontrándose diferentes elementos histológicos, entre los que se hallan adenomas tubulares, vellosos y sésiles, sí como pólipos hiperplásicos-adenomatosos, en los cuales la parte adenomatosa presenta criptas cubiertas por epitelio displásico y en la porción hiperplásica se identifican criptas estrelladas cubiertas por epitelio no displásico. El pólipo mixto juvenil-adenomatoso contiene áreas de criptas serradas en la porción adenomatosa y en la hiperplásica únicamente criptas dilatadas no displásicas. No queda duda de que los enfermos que padecen este problema, se encuentran en riesgo de morir por CC-R.

En resumen, la mayoría de los CC-R se originan de adenomas, siguiendo la mencionada secuela adenoma-cáncer. Tampoco queda duda que en los especímenes quirúrgicos del colon con neoplasia maligna, un hallazgo frecuente es la presencia de uno o más adenomas sincrónicos, además de identificarse tejido adenomatoso contiguo al tumor. Debe quedar claro y sin dudas, que de no efectuarse colectomía, los pacientes con poliposis familiar adenomatosa (PFA) desarrollarán CC-R, al igual que los harán, de no ser extirpados, aquellos con pólipos mayores de 1 cm dado que llegan a convertirse en malignos en una proporción de 1% a 1.5% por año. Sobretudo si la ocurrencia de CC-R es del 5% en pólipos tubulares, 21% en pólipos túbulovellosos y hasta de 40 % en los vellosos, si el diagnóstico de PFA se hace cuando hay más de 100 pólipos, se rebasa en 5 veces la posibilidad de que 1 pólipo de menor potencial maligno lo haga.

Por otro lado, tampoco deben menospreciarse los casos con pólipos hiperplásicos mayores de 1 cm, sobre todo localizados de lado derecho o con más de 20 lesiones y antecedentes familiares de CC-R, ni los asociados a adenomas (mixtos), y a los mencionados adenomas serrados.

CC-R sindrómico.

El estudio detenido de los casos de PFA, ha permitido entender las bases moleculares de la transformación de los adenomas esporádicos en adenocarcinoma. Estos enfermos cursan con cientos o miles de pólipos adenomatosos e inevitablemente, presentan cáncer después de la pubertad, el que se genera por una mutación del gene APC localizado en el cromosoma 5q.

En aquellos con CC-R hereditario *no asociado a poliposis* (síndrome de Lynch) se ven afectados muchos familiares. En general son pocos los pólipos, los que se localizan en el colon derecho y habitualmente son sésiles. De acuerdo a los criterios II de Amsterdam, se consideran como integrantes de este grupo, a los que tienen tres o más parientes con cáncer, uno de los cuales debe ser en primer grado; que el problema haya afectado a mínimo a dos generaciones y que por lo menos uno de los casos se haya diagnosticado antes de los 50 años de edad. Se acepta que todo se origina por alteraciones en los genes reparadores como *hMLH1*, *hMSH2* y *hMSH6*, los que ocasionan que las células no puedan reparar los errores espontáneos del ADN, por lo que van acumulando aberraciones en las subsecuentes replications del genoma, lo que ocasiona *hipermutabilidad y caos*. No es excepcional la presencia de neoplasias sincrónicas, entre las que destacan, entre otros, el cáncer endometrial (60%-70%), el ovárico (7%-10%) y el gástrico (13%).

Obviamente lo anterior, también ayuda a entender los casos aislados de CC-R, en los cuales la cascada de las mutaciones genéticas acaban en alteraciones del ADN local lo que incrementa las mitosis de los colonocitos. En estos casos podrían ser responsables las alteraciones del gene reparador *hMLH1*, lo que genera hipermetilación del ADN.

Histológicamente, los CC-R se clasifican en diferenciados, medianamente diferenciados o pobremente diferenciados y se acepta que a mayor contenido de mucina (coloide), mayor malignidad. Rara vez se encuentran otras variedades como el sarcoma de Kaposi, el linfoma No Hodgkin y el carcinoide que tiene preferencia por el apéndice y el recto.

Es indispensable tener en mente, que la colonoscopia es un recurso indispensable para el diagnóstico y manejo de las lesiones polipoideas; otros como TAC, colonografía por TAC, RMN y el US transrectal y colónico permiten evaluar la penetración y diseminación extracolónica del CC-R.

Enfermedades del canal anorectal (CAR).

Tratándose de una zona que se encuentra al alcance de la vista o en su caso del dedo explorador, es inadmisibile que al igual que se hace con los labios y la cavidad oral, no se explore detenidamente al efectuar la historia clínica. La proctoscopia es relativamente sencilla y todo profesional de la medicina debe contar con los recursos técnicos para realizarla.

¡El que no mete el dedo mete la pata!

Patología benigna.

El *prurito anal* es una gran molestia y su etiología a menudo es inexplicable, pero se puede asociar a **p**us, **p**ólipos, **p**arásitos, **p**roblemas psicológicos o a **p**aquetes

hemorroidales. Entre las alteraciones perineales que se asocian con este inquietante síntoma, se encuentran el flujo vaginal, la incontinencia urinaria, la sudoración excesiva, el escape mucoso del ano ya sea producto de paquetes hemorroidales o prolapso anal, la presencia de pus asociada a fistulas o sepsis perianal, así como la diarrea frecuente. Algunas enfermedades sistémicas también llegan a ser las responsables, entre ellas se encuentran la diabetes mellitus, helmintiasis intestinal, tiña, herpes ano-genital, molusco contagioso, tendencia a reacciones cutáneas eczematosas, psoriasis, intertrigo, liquen plano, pediculosis pubis y la coexistencia de micosis en otros sitios de la piel. En muchos casos el problema se resuelve con el aseo anal adecuado y cotidiano; de hecho en una época se llegó a pensar que la razón por la que el problema era menor entre los franceses y frecuente entre los ingleses, se debía a que los primeros habían inventado el bidet, mientras que los segundos preferían otros métodos para el aseo anal después de la defecación.

En algunos pacientes, el periné y el ano se aprecian normales, en otros la piel está rugosa, con pliegues acentuados, a veces la piel es blanquiza y se aprecian las excoriaciones por el rascado energético. En ocasiones la biopsia ayuda al diagnóstico.

El clínico debe tener en mente que la mayoría de los casos de dolor perianal, se deben a fisuras, abscesos, fistulas o carcinoma bajo e infiltrante del CAR.

Las *fisuras anales* son rasgaduras muy dolorosas, localizadas en el CAR distal. No se conoce con exactitud qué las origina; actualmente se piensa que es algo relacionado con el tono del esfínter anal y la irrigación sanguínea. El factor desencadenante podría ser un traumatismo en la zona, posiblemente por el paso de bolo fecal duro, sin embargo no siempre existe el antecedente de constipación, es más, no es raro que algunos enfermos refieran cuadros diarreicos previos. Sin embargo, el estreñimiento en estos enfermos, podría perpetuar el aumento de la presión en descanso del esfínter anal interno. Es posible que exista una isquemia relativa en la línea media posterior del CAR, que se exagera por el aumento del tono esfinteriano, lo que podría contribuir al retraso en la resolución del problema. Son dolorosas porque se localizan en el epitelio estratificado del CAR inferior.

La mayoría de las fisuras se encuentra en la línea media posterior, es decir a las doce del reloj y no es raro que con el paso del tiempo se hagan acompañar de un pequeño acrocordón centinela (hemorroide centinela). En el extremo interno o superior, la papila se puede hipertrofiar y dar origen a un pólipo fibroso. Entre el 10% y el 20% de los casos en mujeres y entre el 1% y el 10% en los varones, son anteriores, es decir están a las 6 del reloj. Otras se ubican por fuera de la línea media lo que sugiere la concurrencia de otra patología como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sífilis, otras enfermedades de transmisión sexual o cáncer anal, cuya sospecha obliga a la búsqueda clínica pertinente. En ocasiones se hacen crónicas, es decir persisten por más de seis semanas, caracterizándose porque en la base de la fisura, se pueden ver las fibras transversas del esfínter anal interno.

Las fisuras múltiples en la piel perianal, también suelen deberse a enfermedades pruriginosas de la piel así como a prácticas sexuales anorectales extremas.

Los *abscesos y las fistulas anorectales*, son muy comunes. El proceso inicia la mayoría de las veces, en la pared rectal, específicamente en las criptas anales

(criptitis) de donde el proceso infeccioso se extiende hacia el tejido conectivo perineal en donde se forma un absceso el cual se abre hacia el exterior ocasionando una fistula.

Los *abscesos anorectales*, son muy comunes, siendo la mayoría de origen cripto-glandular, aunque en ocasiones pueden ser manifestaciones de alguna enfermedad sistémica como la enfermedad de Crohn, hidradenitis supurativa, tuberculosis, actinomicosis, neoplasia rectal y SIDA.

Es una patología seria, ya que si no se drenan adecuadamente, de manera espontánea o quirúrgica, se suelen diseminar rápidamente y ocasionar mucha pérdida tisular. Aun después del drenaje, es posible que quede una fistula anal. Son más comunes en varones entre los 20 y los 50 años de edad.

En la mayoría de los casos no se puede identificar la causa, originándose probablemente en una glándula anal infectada (90%) localizada entre los esfínteres interno y externo. También se llega a formar por la infección por *Staphylococcus aureus* de una glándula sebácea. El pus invariablemente debe ser enviado a tinción de Gram y cultivo, en el 60% de las muestras se aísla *Escherichia coli*, en menor proporción *Bacteroides*, *Proteus* y *Streptococcus* y en muchos la flora es mixta. Existen otras causas menos comunes, como la impactación de un hueso de pollo o una espina de pescado, ocasionando perforación de la pared rectal. También llegan a ser una complicación de bacteremia. El pus de la glándula anal infectada se puede dirigir hacia la región perianal (60%) y/o a la fosa isquio-rectal, llegando a ser submucosos, interesfintéricos, perirectales, isquiorectales y pélvico-rectales como se llaman los que se encuentran por encima elevador del ano y debajo del peritoneo pélvico.

Aunque sólo ocasionalmente, también llegan a ser una manifestación de infección tuberculosa.

Existen varios reportes en la literatura de la posible confusión de tumores malignos con abscesos del CAR. El clínico deberá estar alerta ante esta posibilidad, sobre todo en aquellos con enfermedad de Crohn y colitis granulomatosa.

Las *fistulas anales* han puesto a prueba al ingenio de los cirujanos a través de los siglos. La mayoría de las veces son una complicación de abscesos perirectales criptoglandulares, drenados espontánea o quirúrgicamente. El remanente de la cavidad del absceso y el trayecto del drenaje cubiertos por tejido de granulación, persisten originando al trayecto fistuloso. En consecuencia el recorrido de la fistula va desde su apertura primaria en el recto a donde se abrió la glándula infectada, hacia el orificio secundario en la piel perianal que es el sitio del drenaje del absceso, pudiendo ser inter, trans, supra y extraesfintérico. En general el pronóstico es bueno, pero si los abscesos recurren, el hecho se debe interpretar como la existencia de un absceso profundo que no se ha vaciado por completo, pudiendo tratarse incluso de una colección en herradura.

Dependiendo de la distribución más allá del ano, entre el 10% y el 30% de los portadores de enfermedad de Crohn, presentan fistulas y abscesos perirectales. Las fistulas si bien se pueden originar de un problema criptoglandular, es muy posible que también se deban a úlceras profundas en el CAR que se impacta con heces. Con el paso del tiempo, por la presión elevada de este segmento, la lesión se va

profundizando, hasta encontrar su camino hacia el exterior, apareciendo el trayecto fistuloso. En estas fistulas, al igual que en las de origen tuberculoso, no son raros varios orificios cutáneos los que están a ras con la piel, la cual es blanquecina. A través del orificio se expulsa un material acuoso. Siempre se deben enviar las muestras de tejido a estudio histopatológico.

Las *lesiones tuberculosas* casi siempre se asocian a alcoholismo y a infección pulmonar. Es conveniente tener presente esta posibilidad diagnóstica, ya que su tratamiento es por demás efectivo, claro, además del abordaje de la enfermedad fistulosa

De acuerdo a la regla de Goodshall (1843-1906), las fistulas que se abren en la mitad anterior del ano, son rectas y las que lo hacen en la mitad posterior, tienen un trayecto curvo o en herradura, llegando a presentarse incluso varios orificios cutáneos, pero *con uno solo* en el CAR, el que invariablemente se localiza en la línea media.

Las *hemorroides* (Gr. *Haima* = sangre + *rhoos* = fluyendo), son unos cojinetes vasculares crecidos dentro del CAR. Clásicamente se les localiza en tres posiciones: lateral izquierda, anterior derecha y posterior derecha, es decir a las 3, las 7 y las 11 del reloj. Se encuentran cubiertas por el epitelio que cubre al CAR y son unas comunicaciones arterio-venosas con tejido conectivo circundante. Estos cojines normales de la anatomía anorectal, además de estar involucrados en el drenaje venoso de la zona, contribuyen en entre un 15% y un 20% a la presión anal en descanso y por ende a la continencia; de hecho se acepta que aumentan la efectividad del esfínter anal y por su efecto de acolchonamiento, protegen durante la evacuación al propio CAR y al esfínter anal.

A pesar de ser una enfermedad común, hasta la fecha no existe una explicación por demás confiable del porque se originan. En un hecho que son raras antes de los 20 años, y prevalecen entre los 45 y los 60 años. Las teorías acerca de su fisiopatología, se han centrado en la dilatación anormal de las venas del plexo hemorroidal interno, la distensión de las anastomosis arterio-venosas y el prolapso de los cojinetes y del tejido conectivo circundante. Aunque también se ha considerado la participación del aumento en la presión del esfínter anal, lo que es un hallazgo casi universal, no se ha podido determinar con certeza si es una causa o un efecto del problema. Tampoco ha sido posible entender del todo el papel del prolapso de la mucosa, algunos le consideran algo totalmente ajeno a la enfermedad y otros se aceptan como una parte integral de la misma.

Las *hemorroides externas* son las que se localizan dístales a la línea pectínea, están cubiertas por un epitelio escamoso modificado y dado que tienen inervación cutánea, llegan a ser extremadamente dolorosas, sobre todo si cursan con un hematoma perianal. Las *internas* son las que se encuentran por arriba de esa línea dentada, su recubrimiento es mucoso y no es raro que lleguen al prolapso a través del ano, su inervación es intestinal por lo que son indoloras. Desde luego, ambas llegan a coexistir, denominándose hemorroides mixtas. No hay que olvidar que en sujetos con hipertensión portal, se llegan a desarrollar *varices rectales*, las que de confundirse con hemorroides, pueden resultar en una situación catastrófica.

Las hemorroides llegan a complicarse con estrangulación, trombosis, ulceración, gangrena, fibrosis, supuración, y muy rara vez a son causa de piemia portal.

La *sífilis*, así como la tuberculosis, el lupus y la infección por citomegalovirus, forman un cuarteto de “patología enmascarada”, en las que se piensa poco y además de retrasar el diagnóstico, prolongan el sufrimiento de los enfermos.

La *sífilis anorectal* siempre se debe considerar en pacientes que practican el sexo anal. Habitualmente se aprecia como proctitis ulcerativa con mucosa muy friable. La biopsia permite, mediante la tinción de plata de Steiner, la identificación de las espiroquetas. Las pruebas serológicas siempre son reactivas. El manejo permite la recuperación prácticamente de inmediato.

Los *cuerpos extraños* en el recto son muy comunes. Las características de los mismos son francamente sorprendentes, muchos de ellos llegan ahí por autoerotismo. En ocasiones es muy difícil su extracción por vía transanal, aún bajo sedación o anestesia regional, debido al vacío que se generan al intentarlos sacar, problema que se suele resolver cuando se permite la entrada de aire por arriba del cuerpo extraño, maniobras que es conveniente efectuar bajo bloqueo peridural y en posición de litotomía. En ocasiones la impactación fecal requiere de resolución manual.

Algunos cuerpos extraños se degluten y al momento de defecar se impactan en el margen anal, ocasionando muchísimo sufrimiento al enfermo. Entre estas se encuentran los huesos de pollo, mondadientes y espina de pescado entre otros probables. Pueden ocasionar una infección severa de no atenderse de inmediato y existe la posibilidad de ocasionar gangrena de Fournier.

Lesiones tumorales.

Los *tumores del CAR y del margen anal* son raros. No obstante a pesar de la posibilidad de poderles descubrir en estadios iniciales, en ocasiones se retrasa el diagnóstico. Los tumores benignos más comunes son condilomas y pólipos cloacogénicos y fibroepiteliales. Entre las neoplasias malignas se encuentran principalmente el carcinoma escamoso bien diferenciado y el basaloide pobremente diferenciado de células escamosas.

Los condilomas *anorectales*, habitualmente se transmiten por contacto sexual; algunas veces llegan a ser muy abundantes localizándose incluso en las porciones rectales del propio CAR. Hasta el 50% de los hombres homosexuales con cáncer en la zona, tienen el antecedente de la papilomatosis, en contraste con el 20% de las mujeres y los varones sin antecedentes de coito anal.

La *enfermedad de Bowen*, también conocida como carcinoma *in situ* de células escamosas, es una lesión maligna intraepidérmica y aunque afecta a zonas expuestas al sol, está relacionada al compromiso inmune, como los que ocasionan las infecciones por virus del papiloma humano o la inmunosupresión en los casos de SIDA o de pacientes trasplantados, en los que tiene más riesgo de progresar hacia la forma invasiva. Aunque microscópicamente se parece a neoplasia intraepitelial anal (NIA) un dato que le distingue es la *disqueratosis*; algunas escuelas consideran a la enfermedad de Bowen como un subtipo de la NIA.

Se llama *leucoplaquia* a una zona blanquecina de las mucosas escamosas. Al igual que en otras áreas, las lesiones anales pueden ser ocasionadas por infección, alteraciones liquenoides (liquen plano y liquen escleroso) e irritación crónica como la ocasionada por las almorranas (L. *haemorrhoeuma*). En realidad estas lesiones deberían denominarse *hiperplasia escamosa anal* con o sin displasia la que, por cierto, en la mayoría de las ocasiones no se asocia a los hallazgos típicos de neoplasias, pero si se llegan a relacionar con infiltrados de esa naturaleza.

Ocasionalmente, las glándulas sudoríparas de la región anal presentan tumores benignos, en especial el hidradenoma papilífero (con papilas), pero no parecen tener potencial maligno.

El que se encuentre *enfermedad de Paget* en la piel de la zona, obedece al hecho de que existen glándulas apócrinas por lo que existe la posibilidad de la presencia de un carcinoma intraductal en las mismas. Los cambios eczematosos son muy típicos y la enfermedad se ha identificado en sujetos con carcinoma de la mama y el recto. La piel perianal de todos los pacientes con adenocarcinoma anorectal, debe estudiarse cuidadosamente ya que existen casos reportados de continuidad entre adenocarcinomas y zonas con células de Paget en la epidermis anal. Se le ubica más en la vulva, y no es rara en el escroto y el pene.

Los *tumores del CAR* se localizan tanto en el margen anal como en el propio canal. Los que se localizan en el margen anal se consideran cánceres cutáneos y se manejan de forma diferente a los localizados más arriba. La mayoría de los que se originan distales a la línea dentada, son carcinomas queratinizantes de células escamosas y los que están en la zona de transición por arriba de ella, son carcinomas también de células escamosas pero **no** queratinizantes, aunque su comportamiento biológico parece ser semejante.

En *drenaje linfático* de estas lesiones, depende de su localización. Por arriba de la línea dentada, lo hacen hacia los ganglios perirectales y paravertebrales, tal como sucede con los adenocarcinomas. Cuando son bajos se dirigen hacia los ganglios femorales e inguinales, por lo que invariablemente los pacientes con adenopatía inguinal que no se pueda explicar siempre deberán explorarse con detenimiento el CAR. La importancia del diagnóstico temprano es por demás importante ya que en general, cuando las lesiones son móviles y menores a 2 cm, en el 80% de los casos se obtiene la curación, cuando han excedido los 5 cm, ésta sólo se obtiene en la mitad de los casos; el compromiso ganglionar está en proporción directa al tamaño.

Actualmente se acepta que la búsqueda del *nódulo centinela* en la región inguinal es útil, ya que la detección de metástasis ocultas en ganglios aparentemente inocuos, permite, además de lograr una buena determinación del estadio tumoral, orientar hacia ciertas modalidades de tratamiento de acuerdo al caso en particular.

Los *tumores epiteliales del canal anal* son relativamente raros ya que sólo ocupan el 2% de las neoplasias malignas del colon.

Las *neoplasias intraepiteliales anales* (NIEA) comparten muchas similitudes patológicas con sus contrapartes del cuello uterino y la vulva; de hecho hasta el 20% las padecen concomitantemente y parecen estar relacionadas al VPH, no existiendo duda de su asociación con los condilomas acuminados, además de ser también

comunes en varones homosexuales que practican el sexo anal sin protección con el condón.

La NIEA que presenta displasia, suele, sobre todo si se asocia a VPH, evolucionar a carcinoma invasor.

Los *carcinomas* del CAR, se diferencian entre si por el hecho de encontrarse en el ano o en el recto. Además de asociarse a la infecciones por VPH, en ocasiones se encuentra el antecedente de radiaciones que generan dermatitis, la que por confusión, hace que se retrase el diagnóstico. Estas lesiones pueden presentarse tanto en el epitelio escamoso modificado del ano inferior, como en la zona transicional superior a la línea pectínea. Los más, son escamosos exfoliativos, pero los hay indiferenciados de células pequeñas.

Los *linfomas* del recto son raros (1%) y su localización en el CAR o en los esfínteres, lo son aún más. El antecedente de incontinencia inexplicable, debe hacer pensar en un problema de ésta naturaleza. Rara vez se encuentran casos de *leucemia cutis*.

Ocasionalmente se encuentra un *tumor de Kaposi*, el que la mayoría de las veces está relacionado a SIDA.

Los *melanomas mucosos primarios* del CAR, constituyen hasta el 24% del menos del 1% de los tumores malignos localizados en el CAR. Se presentan con dolor, hemorragia rectal y la presencia de una lesión polipoidea ocasionalmente ulcerada. Hasta el 30% de ellas suelen ser *amelanóticas*, por lo que llegan a pasar desapercibidas hasta que adquieren un tamaño considerable, sin embargo, sus células tienen melanosomas y llegan a expresar la proteína S 100. Se piensa, por el simple hecho que es la zona en la que se encuentran más melanocitos, que la mayoría se derivan de la zona transicional del CAR.

Su apariencia es en muchos casos la de una masa azulosa oscura, la que llega a ser confundida con una hemorroide trombosada, lo que obviamente el intentar drenarla resulta es una complicación grave, a la que si se suma el trauma de la defecación, predispone a la aparición de metástasis de manera casi inmediata, sobre todo en los ganglios inguinales. El melanoma en esta localización, también es una lesión grave; la sobre vida a 5 años es de sólo el 6%.

La *melanosis colónica* es una pigmentación café negruzca del colon que se presenta en pacientes que consumen por lo menos durante seis meses, laxantes que contienen antraquinona o que ingieren carbón, bismuto, hierro o hemosiderina. Lógicamente en estos casos el calificativo melanosis es equívoco, ya que las células pigmentadas, **no** contienen melanina. La melanosis del esófago y el duodeno se ha asociado a insuficiencia renal crónica, hemorragia del tubo digestivo y la ingesta de furosemida, propanolol, hidralazina e hidroclorotiazida. No se trata de una patología maligna del colon, es más a veces llega a facilitar el diagnóstico de cáncer ya que las lesiones tumorales no contienen macrófagos y en consecuencia al no teñirse, los pólipos permanecen sin pigmentarse y contrastan con el fondo oscuro. Sin embargo, excepcionalmente, en algunos casos de melanoma maligno del CAR, podrían encontrarse manchas melanocíticas en colon y el íleon Terminal.

REFERENCIAS

1. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 17-1999. A 42-year-old asplenic man with gram-negative sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(23):1819-1826.
2. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 28-2000. A 34-year-old man with ulcerative colitis and a large perirectal mass. *N Engl J Med* 2000; 343(11):794-800.
3. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):191-192.
4. Ahmad J, Beattie GC, Kennedy R, Kennedy JA, Clements WD. Penetrating trauma to the junctional zone needs aggressive management. *BMJ* 2007; 334(7587):257-258.
5. Ahmad J, Andrabi SI, Thekkinkattil DK, Rathore MA. Adenocarcinoid tumour of the appendix masquerading as acute appendicitis: a word of caution. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008; 14(2):167-169.
6. Akhdari N, Amal S, Ettalbi S. Bowen disease. *CMAJ* 2006; 175(7):739.
7. Altaf N, Geary S, Ahmed I. Giant colonic diverticulum. *J R Soc Med* 2005; 98(4):169-170.
8. Araki T, Miki C, Yoshiyama S, Toiyama Y, Sakamoto N, Kusunoki M. Total proctocolectomy and ileal J-pouch anal anastomosis for chagasic megacolon with fecaloma: report of a case. *Surg Today* 2006; 36(3):277-279.
9. Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):315-335.
10. Bachman S, Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):101-12, ix.
11. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):649-70, ix.
12. Beck DE. Advances in gastrointestinal endoscopic techniques. *Surg Clin North Am* 2006; 86(4):849-865.
13. Bekkhoucha S, Boulay-Colleta I, Turner L, Berrod JL. [Pylephlebitis in the course of diverticulitis]. *J Chir (Paris)* 2008; 145(3):284-286.
14. Berger AP, Hager J. Management of neonates with large abdominal wall defects and undescended testis. *Urology* 2006; 68(1):175-178.
15. Bitton A, Keagle JN, Varma MG. Small bowel bezoar in a patient with Noonan syndrome: report of a case. *MedGenMed* 2007; 9(1):34.
16. Black J. Intussusception and the great smog of London, December 1952. *Arch Dis Child* 2003; 88(12):1040-1042.
17. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242(1):64-73.

18. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(7):521-533.
19. Bourdillon L, Lanier-Gachon E, Stankovic K et al. Lofgren syndrome and peritoneal involvement by sarcoidosis: case report. *Chest* 2007; 132(1):310-312.
20. Brandt ML. Pediatric hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):27-viii.
21. Buchman AL. The medical and surgical management of short bowel syndrome. *MedGenMed* 2004; 6(2):12.
22. Buffart TE, Carvalho B, Mons T et al. DNA copy number profiles of gastric cancer precursor lesions. *BMC Genomics* 2007; 8:345.
23. Bumb RA, Mehta RD. Amoebiasis cutis in HIV positive patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72(3):224-226.
24. Burdick JS, Chung E, Tanner G et al. Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med* 2000; 343(23):1697-1701.
25. Burke MS, Glick PL. Gastrointestinal malrotation with volvulus in an adult. *Am J Surg* 2008; 195(4):501-503.
26. Butte JM, Torres J, Henriquez IM, Pinedo G. Appendicular mucosal intussusception into the cecum secondary to an intramural mucinous cystadenoma of the appendix. *J Am Coll Surg* 2007; 204(3):510.
27. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88(4):779-817, vii.
28. Cappell MS, Friedel D. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):511-viii.
29. Cappell MS. Reducing the incidence and mortality of colon cancer: mass screening and colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):129-viii.
30. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):1-24, v.
31. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency—a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346(1):45-53.
32. Chandra A, Lee L, Hossain F, Johal H. A rare case of isolated wound implantation of colorectal adenocarcinoma complicating an incisional hernia: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008; 6:5.
33. Chang YT, Chang MC, Wei SC, Wong JM. Pneumatosis cystoides coli. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(5):820.
34. Chapman J, Davies M, Wolff B et al. Complicated diverticulitis: is it time to rethink the rules? *Ann Surg* 2005; 242(4):576-581.
35. Chapman JR, Dozois EJ, Wolff BG, Gullerud RE, Larson DR. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? *Ann Surg* 2006; 243(6):876-830.
36. Chawla S, Asmar A, Smith CA. Rhabdomyolysis: a lesson on the perils of exercising and drinking. *Am J Emerg Med* 2008; 26(4):521-524.

37. Cheng SP, Yang TL, Chang KM, Liu CL. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater with glandular differentiation. *J Clin Pathol* 2004; 57(10):1098-1100.
38. Chiarugi M, Galatioto C, Lippolis P, Zocco G, Seccia M. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum in childhood: a rare case report. *BMC Cancer* 2007; 7:79.
39. Chinnock B, Hendey GW. Can clear ascitic fluid appearance rule out spontaneous bacterial peritonitis? *Am J Emerg Med* 2007; 25(8):934-937.
40. Chong PS, Bartolo DC. Hemorrhoids and fissure in ano. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(3):627-44, ix.
41. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassis M, Fryer J. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg* 2007; 205(6):755-761.
42. Clemens CH, Samsom M, Roelofs J, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Colorectal visceral perception in diverticular disease. *Gut* 2004; 53(5):717-722.
43. Clemente G, Ionta R, Sarno G, Ricci R, Nuzzo G. Calcified Meckel's diverticulum: an unusual incidental finding during laparoscopy. *Am J Surg* 2007; 193(4):482-483.
44. Conner CA, Noblett K, Lane FL. Repairing perineal hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):554-2.
45. Cooper D, Magilner D, Call J. Spinal cord infarction after weight lifting. *Am J Emerg Med* 2006; 24(3):352-355.
46. Crace PP, Grisham A, Kerlakian G. Jejunal diverticular disease with unborn enterolith presenting as a small bowel obstruction: a case report. *Am Surg* 2007; 73(7):703-705.
47. da Silveira AB, D'Avila RD, de Oliveira EC et al. Neurochemical coding of the enteric nervous system in chagasic patients with megacolon. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10):2877-2883.
48. da Silveira AB, Adad SJ, Correa-Oliveira R, Furness JB, D'Avila RD. Morphometric study of eosinophils, mast cells, macrophages and fibrosis in the colon of chronic chagasic patients with and without megacolon. *Parasitology* 2007; 134(Pt 6):789-796.
49. Daling JR. Risk of anogenital cancer in women with CIN. *Lancet Oncol* 2007; 8(4):281-282.
50. Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(3):247-252.
51. De Block CE, De L, I, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):363-371.
52. De la RS, Munoz-Navas MA, Betes M, Subtil JC, Carretero C, Sola JJ. Sarcomatoid carcinoma of the pancreas and congenital choledochal cyst. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6):1005-1006.
53. Deeba S, Aziz O, Sains PS, Darzi A. Fistula-in-ano: advances in treatment. *Am J Surg* 2008; 196(1):95-99.

54. Desai TK, Barkel D. Syndromic colon cancer: lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):47-72, vi.
55. Devlin SM, Andrews CN, Beck PL. Celiac disease. CME update for family physicians. *Can Fam Physician* 2004; 50:719-725.
56. Dhage-Ivatury S, Sugarbaker PH. Update on the surgical approach to mucocele of the appendix. *J Am Coll Surg* 2006; 202(4):680-684.
57. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin* 2008; 26(2):191-202, v.
58. Drake AL, Walling HW. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1):68-71.
59. Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(3):561-583.
60. Earle DB, Mark LA. Prosthetic material in inguinal hernia repair: how do I choose? *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):179-201, x.
61. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):25-46, v.
62. Ekeh AP, McCarthy MC, Woods RJ, Walusimbi M, Saxe JM, Patterson LA. Delayed closure of ventral abdominal hernias after severe trauma. *Am J Surg* 2006; 191(3):391-395.
63. Elazary R, Bala M, Almogy G et al. Small bowel obstruction and cecal mass due to actinomycosis. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(9):653-654.
64. Engin G, Asoglu O, Kapran Y, Mert G. A gastrointestinal stromal tumor with mesenteric and retroperitoneal invasion. *World J Surg Oncol* 2007; 5:121.
65. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87(3):673-680.
66. Essomba A, Chichom MA, Fokou M et al. [Acute abdomens of parasitic origin: retrospective analysis of 135 cases]. *Ann Chir* 2006; 131(3):194-197.
67. Fabian TC. Damage control in trauma: laparotomy wound management acute to chronic. *Surg Clin North Am* 2007; 87(1):73-93, vi.
68. Fairchild A, Janoski M, Dundas G. Sister Mary Joseph's nodule. *CMAJ* 2007; 176(7):929-930.
69. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356(1):55-66.
70. Fiducia G, Gandolfo L, Bosco V. [Protruding isolated rectal and anal neoplastic polyps removed by local transanal excision: our experience with 16 cases]. *Chir Ital* 2008; 60(2):227-232.
71. Filippou D, Psimitis I, Zizi D, Rizos S. A rare case of ascending colon actinomycosis mimicking cancer. *BMC Gastroenterol* 2005; 5:1.
72. Fisher DJ, Fernandez-Miyakawa ME, Sayeed S et al. Dissecting the contributions of *Clostridium perfringens* type C toxins to lethality in the mouse intravenous injection model. *Infect Immun* 2006; 74(9):5200-5210.

73. Fishman SJ, Smithers CJ, Folkman J et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 2005; 241(3):523-528.
74. Flora HS, Bhattacharya S. Spontaneous cholecystocutaneous fistula. *HPB (Oxford)* 2001; 3(4):279-280.
75. Foley RN. Infections in patients with chronic kidney disease. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(3):659-72, viii.
76. Franz MG. The biology of hernia formation. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):1-15, vii.
77. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):151-72, ix.
78. Fuijkschot J, Wijnen RM, Gerrits GP, Dubois SV, Rieu PN. A neonate with an intact congenital umbilical appendix: an alternative theory on the etiology of the appendico-umbilical fistula. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(8):689-693.
79. Fukui H, Takada M, Chiba T et al. Concurrent occurrence of gastric adenocarcinoma and duodenal neuroendocrine cell carcinoma: a composite tumour or collision tumours ? *Gut* 2001; 48(6):853-856.
80. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Chayama K. Usefulness of EUS with double-balloon enteroscopy for diagnosis of small-bowel diseases. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(3):412-420.
81. Furman DL, Patel SK, Arluk GM. Endoscopic and histologic appearance of rectal syphilis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(1):161-162.
82. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241(5):796-801.
83. Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87(3):587-610.
84. Gerber SA, Rybalko VY, Bigelow CE et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am J Pathol* 2006; 169(5):1739-1752.
85. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350(16):1646-1654.
86. Goh BK, Tan HK. Double pylorus. *Am J Surg* 2006; 191(4):515-516.
87. Goodfellow PB, Thomas WE. An umbilical nodule. *J R Soc Med* 2002; 95(2):94-95.
88. Goodgame R. A Bayesian approach to acute infectious diarrhea in adults. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):249-273.
89. Gosche JR, Vick L, Boulanger SC, Islam S. Midgut abnormalities. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):285-99, viii.
90. Goulet CJ, Moseley RH, Tonnerre C, Sandhu IS, Saint S. Clinical problem-solving. The unturned stone. *N Engl J Med* 2005; 352(5):489-494.
91. Grevious MA, Cohen M, Shah SR, Rodriguez P. Structural and functional anatomy of the abdominal wall. *Clin Plast Surg* 2006; 33(2):169-79, v.

92. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50(5):636-641.
93. Gunduz A, Turedi S, Mentese A et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26(2):202-205.
94. Gupta PJ. Internal anal sphincterolysis for chronic anal fissure: a prospective, clinical, and manometric study. *Am J Surg* 2007; 194(1):13-16.
95. Gutierrez-Cabello F, Sevilla FP, Hawari MA, Jimenez-Alonso J. [Fournier's gangrene with fatal progress by a fish bone]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(5):199.
96. Hall NJ, Van Der ZI, Tan HL, Pierro A. Meta-analysis of laparoscopic versus open pyloromyotomy. *Ann Surg* 2004; 240(5):774-778.
97. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA, Jr. Amebiasis. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1565-1573.
98. Harpaz N. Neoplastic precursor lesions related to the development of cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):901-viii.
99. Hasler WL. Gastroparesis: symptoms, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):619-47, ix.
100. Hecht GA. Inflammatory bowel disease—live transmission. *N Engl J Med* 2008; 358(5):528-530.
101. Hernandez PY, Martin Malagon AI, Diaz RF, Lopez-Tomasseti Fernandez EM, rteaga Gonzalez IJ. [Localization of gastrointestinal bleeding from jejunal diverticuli by methylene blue dye]. *Cir Esp* 2007; 81(6):351-353.
102. Heymann WR. Peutz-Jeghers syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(3):513-514.
103. Hindupur S, Despotovic V. Gastric histoplasmosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(1):60.
104. Hong SS, Min YI, Yang SK et al. Melanosis of the colon and terminal ileum associated with primary malignant melanoma of the anorectum. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(6):886-888.
105. Hoyle CH, Burnstock G. Neuronal populations in the submucous plexus of the human colon. *J Anat* 1989; 166:7-22.
106. Hsu CT, Diaz MC, Rappaport D. An unusual case of pediatric abdominal distension. *Am J Emerg Med* 2007; 25(1):99-101.
107. Hsu SD, Chan DC, Hsieh HF, Chen TW, Yu JC, Chou SJ. Ectopic pancreas presenting as ampulla of Vater tumor. *Am J Surg* 2008; 195(4):498-500.
108. Hsu YH, Huang MC, Ting CC, Tu HY, Hsia CC. Pseudomyxoma peritonei as a cause of culture-negative peritonitis for a patient undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5):905-907.
109. Hu TH, Tsai TL, Hsu CC, Lu SN, Hsiao M, Changchien CS. Clinical characteristics of double pylorus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(4):464-470.

110. Huebner ES, DuBois S, Lee SD, Saunders MD. Successful endoscopic treatment of Bouveret's syndrome with intracorporeal electrohydraulic lithotripsy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(1):183-184.
111. Hung SW, Ma HP, Lin AC, Wang TL, Chong CF, Chen CC. A potentially fatal mystery in acute abdomen: abdominal apoplexy. *Am J Emerg Med* 2006; 24(6):740-741.
112. Hussain A, Mahmood H, Subhas G, El-Hasani S. Complicated diverticular disease of the colon, do we need to change the classical approach, a retrospective study of 110 patients in southeast England. *World J Emerg Surg* 2008; 3:5.
113. Ibrarullah M, Waghlikar GD. Dieulafoy's lesion of duodenum: a case report. *BMC Gastroenterol* 2003; 3:2.
114. Inceoglu R, Gencosmanoglu R. Fistulotomy and drainage of deep postanal space abscess in the treatment of posterior horseshoe fistula. *BMC Surg* 2003; 3:10.
115. Ishihara S, Kitayama J, Nagawa H. Clinical challenges and images in GI. Amoebic appendicitis. *Gastroenterology* 2007; 133(5):1412, 1747.
116. Israelsson LA. Parastomal hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):113-25, ix.
117. Isturiz RE, Torres J, Besso J. Global distribution of infectious diseases requiring intensive care. *Crit Care Clin* 2006; 22(3):469-88, ix.
118. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52 Suppl 2:ii19-ii22.
119. Jarvis J, Trivedi S, Sheda S, Frizelle FA. Primary peritonitis in adults: is it time to look for a better diagnostic classification? *ANZ J Surg* 2006; 76(3):127-129.
120. Jass JR. Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):927-46, viii.
121. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12):1207-1217.
122. Jones J, Vellend H, Detsky AS, Mourad O. Clinical problem-solving. A stain in time. *N Engl J Med* 2007; 356(1):68-74.
123. Joshi D, Vosough A, Raymond TM, Fox C, Dhiman A. Bouveret's syndrome as an unusual cause of gastric outlet obstruction: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1:73.
124. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007; 204(1):102-117.
125. Karagiannis S, Papaioannou D, Goulas S, Psilopoulos D, Mavrogiannis C. Intestinal tuberculosis in a patient on infliximab treatment. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7):1178-1179.
126. Karahan OI, Kahriman G, Soyuer I, Ok E. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cystadenocarcinoma. *Clin Imaging* 2007; 31(1):50-53.
127. Katis PG, Dias SM. Volvulus: a rare twist on small-bowel obstruction. *CMAJ* 2004; 171(7):728.

128. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1):115-132.
129. Kaufman JA, Lal D, Upton MP, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Gastric mass. *MedGenMed* 2005; 7(2):22.
130. Kaushik N, Khalid A, Brody D, McGrath K. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6):908-913.
131. Kennedy RH, Thompson MH. Are duodenal diverticula associated with choledocholithiasis? *Gut* 1988; 29(7):1003-1006.
132. Kerkar N, Norton K, Suchy FJ. The hepatic fibrocystic diseases. *Clin Liver Dis* 2006; 10(1):55-vi.
133. Khairnar K, Parija SC, Palaniappan R. Diagnosis of intestinal amoebiasis by using nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay. *J Gastroenterol* 2007; 42(8):631-640.
134. Kirkcaldy J, Lim WS, Jones A, Pointon K. Stridor in Crohn disease and the use of infliximab. *Chest* 2006; 130(2):579-581.
135. Kitiyakara T, Jackson M, Gorard DA. Refractory coeliac disease, small-bowel lymphoma and chorea. *J R Soc Med* 2002; 95(3):133-134.
136. Knowles CH, Silk DB, Darzi A et al. Deranged smooth muscle alpha-actin as a biomarker of intestinal pseudo-obstruction: a controlled multinational case series. *Gut* 2004; 53(11):1583-1589.
137. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3):653-658.
138. Konstantinidou A, Sifakis S, Koukoura O, Mantas N, Agrogiannis G, Patsouris E. Pancreatic aplasia in a fetus with asplenia-cardiovascular defect-heterotaxy (Ivemark syndrome). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(8):601-604.
139. Kopelman Y, Groissman G, Fireman Z. Radiation enteritis diagnosed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3):599.
140. Krishnamurthy P, Junaid O, Moezzi J, Ali SA, Gopalswamy N. Gastric outlet obstruction caused by Brunner's gland hyperplasia: case report and review of literature. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(3):464-467.
141. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(3):433-455.
142. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M et al. Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *Am J Surg* 2006; 191(2):216-224.
143. Kuraoka K, Nakayama H, Kagawa T, Ichikawa T, Yasui W. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review. *J Clin Pathol* 2004; 57(4):428-431.
144. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(3):449-490.
145. Lafrance JP, Letourneau I, Ouimet D et al. Successful treatment of encapsulating peritoneal sclerosis with immunosuppressive therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2):e7-10.

146. Lampe AK, Hampton PJ, Woodford-Richens K, Tomlinson I, Lawrence CM, Douglas FS. Laugier-Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2003; 40(6):e77.
147. Landis MS, Martel JP, Ott MC. Colonic intussusception. *CMAJ* 2006; 174(12):1710.
148. Langell JT, Mulvihill SJ. Gastrointestinal perforation and the acute abdomen. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):599-5ix.
149. Larson SD, Hebra A. Meconium pseudocyst in a newborn. *J Am Coll Surg* 2006; 203(3):399.
150. Lau ST, Caty MG. Hindgut abnormalities. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):301-16, viii.
151. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):813-29, vi.
152. Lazarus AA, Thilagar B. Abdominal tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53(1):32-38.
153. Ledbetter DJ. Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):249-60, vii.
154. Lee TH, Lee SH, Park JH et al. Melanosis ilei associated with chronic ingestion of edible charcoal. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7):1174.
155. Lee WS, Chun HK, Lee WY et al. Anal canal carcinoma: experience from a single Korean institution. *Yonsei Med J* 2007; 48(5):827-832.
156. Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J. A sudden Beevor's sign. *Clin Med Res* 2007; 5(2):121-122.
157. Levene CI. Plant toxins and human disease. Collagen and lathyrism. *Proc R Soc Med* 1966; 59(8):757-758.
158. Levy AD. Mesenteric ischemia. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(3):593-9, x.
159. Lewin MR, Fenton H, Burkart AL, Sheridan T, bu-Alfa AK, Montgomery EA. Poorly differentiated colorectal carcinoma with invasion restricted to lamina propria (intramucosal carcinoma): a follow-up study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(12):1882-1886.
160. Lin HC, Wang RF, Chen CC, Wang TL, Chong CF. An emerging and devastating acute abdomen in a patient under peritoneal dialysis: encapsulating peritoneal sclerosis. *Am J Emerg Med* 2008; 26(2):245-4.
161. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113(9):1296-1306.
162. Lough E, Richmond B, Maxwell D, Hayes JD. Obstructing phytobezoar arising from proximal jejunal diverticulum. *Am J Surg* 2008; 195(1):106-107.
163. Lu LK, Dunnick CA. Navel history. *Am J Med* 2006; 119(3):241-243.
164. Lui F, Sangosanya A, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome: clinical aspects and monitoring. *Crit Care Clin* 2007; 23(3):415-433.
165. MADDING GF, BAER LS, KENNEDY PA. GASTRIC SYPHILIS: A CASE REPORT. *Ann Surg* 1964; 159:271-274.
166. Maerz L, Kaplan LJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl):S212-S215.

167. Maguire JH. Chagas' disease—can we stop the deaths? *N Engl J Med* 2006; 355(8):760-761.
168. Mangray H, Latchmanan NP, Govindasamy V, Ghimenton F. Grey's Ghimenton gastropexy: an anatomic make-up for management of gastric volvulus. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1):195-198.
169. Marrero F, Qadeer MA, Lashner BA. Severe complications of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):671-86, ix.
170. Mascarenhas R, Varadarajan R, Mathias J, Traynor O, Geoghegan J. Accessory left biliary duct draining into the lesser curve of the stomach. *Gut* 2002; 51(6):884.
171. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3 Suppl):S99-107.
172. Maull KI, Price DC. Migratory gallstone causing duodenal obstruction. *J Am Coll Surg* 2006; 203(5):781.
173. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001; 3(1):1-11.
174. McGory ML, Zingmond DS, Tillou A, Hiatt JR, Ko CY, Cryer HM. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):534-540.
175. McVay MR, Kokoska ER, Jackson RJ, Smith SD. Jack Barney Award. The changing spectrum of intestinal malrotation: diagnosis and management. *Am J Surg* 2007; 194(6):712-717.
176. Mehta C, McCrory D. Routine rectal biopsy? *Ulster Med J* 2007; 76(1):41-42.
177. Mennecier D, Vergeau B. Melanosis coli? *N Engl J Med* 2004; 350(2):197.
178. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(3):633-641.
179. Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53(1):108-114.
180. Mistry R, Ananthakrishnan K, Hamid BN, Powell C, Foster GE. Appendiceal carcinoma masquerading as recurrent urinary tract infections: case report and review of literature. *Urology* 2006; 68(2):428-3.
181. Mizuno T, Ishizaki Y, Komuro Y et al. Surgical treatment of abdominal wall tumor seeding after percutaneous transhepatic biliary drainage. *Am J Surg* 2007; 193(4):511-513.
182. Mohite PN, Bhatnagar AM, Hathila VP, Mistry JH. Patent vitellointestinal duct with prolapse of inverted loop of small intestine: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1:49.
183. Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34(3):646-652.

184. Moore MM, Votava JM, Orlow SJ, Schaffer JV. Ehlers-Danlos syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus, and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl):S41-S45.
185. Morris MS, Gee AC, Cho SD et al. Management and outcome of pneumatosis intestinalis. *Am J Surg* 2008; 195(5):679-682.
186. Moy RK, Salazar AM, Chan SB. Inability to pass a nasogastric tube: a surgical emergency. *Am J Emerg Med* 2007; 25(2):213-215.
187. Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB, Ameh EA, Nmadu PT. Persistent umbilical discharge in infants and children. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(2):133-135.
188. Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002; 50(4):465-470.
189. Musher DM, Aslam S. Treatment of clostridium difficile colitis in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24(2):279-91, viii.
190. Nahas SC, Habr-Gama A, Nahas CS et al. Surgical treatment of Chagasic megacolon by abdominal rectosigmoidectomy with immediate posterior end-to-side stapling (Habr-Gama technique). *Dis Colon Rectum* 2006; 49(9):1371-1378.
191. Naik-Mathuria B, Olutoye OO. Foregut abnormalities. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):261-84, viii.
192. Nam A, Brody F. Management and therapy for sports hernia. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1):154-164.
193. Newman EA, Mulholland MW. Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J Am Coll Surg* 2006; 202(4):612-617.
194. Ng TY, Yang MD, Chen YF, Chang CH. Resolution of hydronephrosis due to massive mesenteric fibromatosis using cyclo-oxygenase 2 inhibitors. *Urology* 2007; 70(3):591-594.
195. Niederhuber JE, Fojo T. Treatment of metastatic disease in patients with neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15(3):511-33, viii.
196. Nivatvongs S, Metcalf DR, Sawyer MD. A simple technique to remove a large object from the rectum. *J Am Coll Surg* 2006; 203(1):132-133.
197. Nzegwu MA, Okafor OC, Olusina D, Ekenze SO. Gastroenteric duplication cyst. *CMAJ* 2006; 175(7):739.
198. ogo-Filho A, Rocha A, De Conti DO, Ferreira KV. [Ulcerations in Chagas' megacolon operated at urgency and electively]. *Arq Gastroenterol* 2006; 43(4):280-283.
199. Oliva-Hemker M, Berkenblit GV, Anhalt GJ, Yardley JH. Pernicious anemia and widespread absence of gastrointestinal endocrine cells in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I and malabsorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2833-2838.
200. Ordóñez CA, Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin North Am* 2006; 86(6):1323-1349.
201. Ouyang EC, Stockwell D, Carr-Locke DL. Ileocolonic intussusception. *MedGenMed* 2005; 7(3):15.

202. Panaro F, Andorno E, Di DS et al. Sister Joseph's nodule in a liver transplant recipient: Case report and mini-review of literature. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1):4.
203. Papachristou GI, Topazian MD, Gleeson FC, Levy MJ. EUS features of annular pancreas (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 65(2):340-344.
204. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001; 233(3):360-364.
205. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002; 347(22):1770-1782.
206. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998; 338(20):1428-1437.
207. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5):828-834.
208. Pena A, Devries PA. Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. *J Pediatr Surg* 1982; 17(6):796-811.
209. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 2006; 10(1):73-88, vi.
210. Podnos YD, Tsai NC, Smith D, Ellenhorn JD. Factors affecting survival in patients with anal melanoma. *Am Surg* 2006; 72(10):917-920.
211. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6):417-429.
212. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA. Celiac disease. *Am Fam Physician* 2007; 76(12):1795-1802.
213. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(3):697-6ix.
214. Pryor HI, Lange PA, Bader A, Gilbert J, Newman K. Multiple magnetic foreign body ingestion: a surgical problem. *J Am Coll Surg* 2007; 205(1):182-186.
215. Rachelefsky G, Hogarth DK. Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4):833-838.
216. Rakovich G. A rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2006; 174(9):1261.
217. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007; 76(7):1005-1012.
218. Ramasethu J. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2008; 35(1):199-222, x.
219. Ramdial PK, Calonje E, Singh B, Bagratee JS, Singh SM, Sydney C. Amebiasis cutis revisited. *J Cutan Pathol* 2007; 34(8):620-628.
220. Rassadi R, Jolley TM, Saad AJ, Jeyarajah DR, Tarnasky PR. A rare form of annular pancreas: annular duct originating from the duct of Santorini. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3):544-545.
221. Ratan SK, Rattan KN, Kalra R, Maheshwari J, Parihar D, Ratan J. Omphalomesenteric duct cyst as a content of omphalocele. *Indian J Pediatr* 2007; 74(5):500-502.

222. Rawling EG. Sir Astley Paston Cooper, 1768-1841: "the prince of surgery". *Can Med Assoc J* 1968; 99(5):221-225.
223. Reddy SC, Vega KJ. Endoscopic diagnosis of chronic severe upper GI bleeding due to helminthic infection. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6):990-992.
224. Rentenaar RJ, Hakvoort RA, van Ketel RJ, Spanjaard L, Burger MP, Speelman P. [Two adult patients with pneumococcal peritonitis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(37):2047-2050.
225. Revzin MV, PJS. Ultrasound Assessment of the Mesenteric Arteries. *Ultrasound Clin* 2007; 2 (3):477-492.
226. Rindi G, Solcia E. Endocrine hyperplasia and dysplasia in the pathogenesis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):851-65, vi.
227. Risin E, Kessel B, Ashkenazi I, Lieberman N, Alfici R. A new technique of direct intra-abdominal pressure measurement: a preliminary study. *Am J Surg* 2006; 191(2):235-237.
228. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006; 74(3):429-434.
229. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1591-1603.
230. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2:32-38.
231. Rolz-Cruz G, Kim CC. Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin* 2008; 26(1):89-102, viii.
232. Romelaer C, Abramowitz L. [Anal abscess with a tuberculous origin: report of two cases and review of the literature]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31(1):94-96.
233. Rose V, Izukawa T, Moes CA. Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975; 37(8):840-852.
234. Rosenberg SM. Palliation of malignant ascites. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(1):189-99, xi.
235. Ross AS, Dye C, Prachand VN. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(6):984-988.
236. Roy A, Gisel JJ, Roy V, Bouras EP. Superior mesenteric artery (Wilkie's) syndrome as a result of cardiac cachexia. *J Gen Intern Med* 2005; 20(10):C3-C4.
237. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2262-2269.
238. Rubio CA, Orrego A, Willen R. Congenital bronchogenic cyst in the gastric mucosa. *J Clin Pathol* 2005; 58(3):335.
239. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342(11):792-800.

240. Saber AA, Mesleman AM, Davis R, Pimentel R. Safety zones for anterior abdominal wall entry during laparoscopy: a CT scan mapping of epigastric vessels. *Ann Surg* 2004; 239(2):182-185.
241. Sadat U, Theivacumar NS, Vat J, Jah A. Angioleiomyoma of the small intestine—a rare cause of gastrointestinal bleeding. *World J Surg Oncol* 2007; 5:129.
242. Salameh JR. Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):45-60, viii.
243. Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, Silva MC. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(5):893-901.
244. Sanchez-Castellanos ME, Sandoval-Tress C, Hernandez-Torres M. [Persistence of the omphalomesenteric duct. Childhood differential diagnosis of umbilical granuloma]. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97(6):404-405.
245. Saxena AK, Brinkmann OA. Unique features of prune belly syndrome in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg* 2007; 205(2):217-221.
246. Sayeed S, Uzal FA, Fisher DJ et al. Beta toxin is essential for the intestinal virulence of *Clostridium perfringens* type C disease isolate CN3685 in a rabbit ileal loop model. *Mol Microbiol* 2008; 67(1):15-30.
247. Schattner A, Adi M, Cohen J. Silent menace: septic abdominal thrombophlebitis. *CMAJ* 2006; 175(11):1372.
248. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007; 151(6):659-65, 665.
249. Schumacher V, Vogel T, Leube B et al. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005; 42(5):428-435.
250. Schwarz NT, Beer-Stolz D, Simmons RL, Bauer AJ. Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg* 2002; 235(1):31-40.
251. Sedlacek M, Cotter JG, Suriawinata AA et al. Mucormycosis peritonitis: more than 2 years of disease-free follow-up after posaconazole salvage therapy after failure of liposomal amphotericin B. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2):302-306.
252. Senior K. Chagas disease: moving towards global elimination. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(9):572.
253. Shaoul R, Rainis T. The new meaning of “ant-acid”. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(4):748.
254. Shell DH, de la TJ, Andrades P, Vasconez LO. Open repair of ventral incisional hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):61-83, viii.
255. Shepherd NA. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):969-87, ix.
256. Shin SJ, Meininger G. Images in clinical medicine. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343(26):1933.

257. Shneider BL, Brown MB, Haber B et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148(4):467-474.
258. Siddiqi S, Vijay V, Ward M, Mahendran R, Warren S. Pruritus ani. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90(6):457-463.
259. Sigler E, Shvidel L, Shtalrid M, Berrebi A. Lathyrism, leg cramps, and thrombocytopenia: cascade of events starting in a concentration cAMP. *Am J Med* 2007; 120(5):e3.
260. Silverman PM. The subperitoneal space, mechanisms of tumour spread in the peritoneal cavity, mesentery, and omentum. *Cancer Imaging* 2004; 4(1):25-29.
261. Sood MR, Rudolph CD. Gastrointestinal motility disorders in adolescent patients: transitioning to adult care. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(3):749-63, xi.
262. Sorensen HT, Norgard B, Pedersen L, Larsen H, Johnsen SP. Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis: 10 year population based cohort study. *BMJ* 2002; 325(7371):1011-1012.
263. Soulier M, Ndrac-Meyer L, Berdah S, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Taranger-Charpin C. [An unusual perianal abscess]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31(1):91-93.
264. Sowemimo OA. Multiple intussusceptions after aortic aneurysm repair. *J Am Coll Surg* 2006; 202(5):844-845.
265. Spencer AU, Neaga A, West B et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg* 2005; 242(3):403-409.
266. Spencer PS, Roy DN, Ludolph A, Hugon J, Dwivedi MP, Schaumburg HH. Lathyrism: evidence for role of the neuroexcitatory amino acid BOAA. *Lancet* 1986; 2(8515):1066-1067.
267. Srivatsa KM, Brown RS. Mesenteric cysts. *Arch Dis Child* 1996; 75(4):272.
268. Stein JM, Schneider AR. [Bacterial overgrowth syndrome]. *Z Gastroenterol* 2007; 45(7):620-628.
269. Strong SA. Mesenteric Division in Crohn's Disease. *Op Tech Gen Surg* 2007; 9(1):30-38.
270. Suenaga M, Oya M, Ueno M et al. Anal canal carcinoma with Pagetoid spread: report of a case. *Surg Today* 2006; 36(7):666-669.
271. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7(1):69-76.
272. Sunada K, Yamamoto H, Hayashi Y, Sugano K. Clinical importance of the location of lesions with regard to mesenteric or antimesenteric side of the small intestine. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3 Suppl):S34-S38.
273. Swaroop PP. Inflammatory bowel diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(4):809-21, vi.
274. Talus H, Roohipur R, Depaz H, Adu AK. Preduodenal portal vein causing duodenal obstruction in an adult. *J Am Coll Surg* 2006; 202(3):552-553.
275. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7(11):925-934.

276. Tolliver KA, Rex DK. Colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):229-51, ix.
277. Tornoczky T, Kover E, Pajor L. Frequent occurrence of low grade cases among metastatic gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2003; 56(5):363-367.
278. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3):315-322.
279. Tregaskiss AP, Goodwin AN, Acland RD. The cutaneous arteries of the anterior abdominal wall: a three-dimensional study. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(2):442-450.
280. Tsai SH, Hsu CW, Chen SC, Lin YY, Chu SJ. Complicated acute appendicitis in diabetic patients. *Am J Surg* 2008; 196(1):34-39.
281. Tsankov T. [On terminology of ano-rectal abscesses and fistulae]. *Khirurgiia (Sofia)* 2007;(4):44-47.
282. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11):784-789.
283. van d, V, Busch OR. Images in clinical medicine. An intraabdominal cyst. *N Engl J Med* 2007; 357(5):e6.
284. Vanderheyden AD, Mitros FA. Pathologist surgeon interface in idiopathic inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87(3):763-785.
285. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):229-247.
286. Vinh DC. Strains and toxins of Clostridium. *CMAJ* 2005; 172(3):312-313.
287. Vorou R, Remoudaki HD, Maltezou HC. Nosocomial scabies. *J Hosp Infect* 2007; 65(1):9-14.
288. Wagenaar-Bos IG, Hack CE. Structure and function of C1-inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26(4):615-632.
289. WAUGH JM, JOHNSTON EV. Primary diverticula of the duodenum. *Ann Surg* 1955; 141(2):193-200.
290. Weichert W, Roske A, Gekeler V et al. Association of patterns of class I histone deacetylase expression with patient prognosis in gastric cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9(2):139-148.
291. Weir E. Navel gazing: a clinical glimpse at body piercing. *CMAJ* 2001; 164(6):864.
292. Weir E. Chagas disease: hidden affliction and visible neglect. *CMAJ* 2006; 174(8):1096.
293. Whitehouse PA, Gartell GP. Gastric ligneoma. *J R Soc Med* 2004; 97(5):241-242.
294. Wierup N, Bjorkqvist M, Westrom B, Pierzynowski S, Sundler F, Sjolund K. Ghrelin and motilin are cosecreted from a prominent endocrine cell population in the small intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3573-3581.
295. Wiesen A, Sideridis K, Stark B, Bank S. Mesenteric chylous cyst. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(3):502.
296. Wiggins KJ, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. Treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(6):967-988.

297. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):189-206.
298. Wilkinson N, Scott-Conner CE. Surgical therapy for colorectal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1):253-67, ix.
299. Winfield RD, Beierle EA. Pediatric surgical issues in meconium disease and cystic fibrosis. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):317-3ix.
300. Winship IM, Dudding TE. Lessons from the skin—cutaneous features of familial cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9(5):462-472.
301. WIRTSCHAFTER ZT, BENTLEY JP. HERNIAS AS A COLLAGEN MATURATION DEFECT. *Ann Surg* 1964; 160:852-859.
302. Wiseman S, Bugis S, MacFarlane J. Jejunal adenoma presenting with gastrointestinal bleeding. *Can J Surg* 2007; 50(3):223-224.
303. Woods B, Neumayer L. Open repair of inguinal hernia: an evidence-based review. *Surg Clin North Am* 2008; 88(1):139-13x.
304. Woosley JT, Grimm I. Granular-cell tumor of the duodenum: a case report. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(2):339-341.
305. Wu BH, Chen CC, Wang TL, Chong CF, Hsu CY. An avoidable abdominal surgery: pneumatosis coli. *Am J Emerg Med* 2008; 26(4):517-2.
306. Yague AS, Sison C, Binmoeller KF, Soetikno R. Pneumatosis intestinalis in the differential diagnosis of arteriovenous malformations. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1):160-161.
307. Yan TD, Brun EA, Sugarbaker PH. Discordant histology of primary appendiceal adenocarcinoid neoplasms with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5):1440-1446.
308. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348(5):403-413.
309. Yen HH, Chen YY, Soon MS. Primary linitis plastica of the jejunum. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(3):503.
310. Yokoyama N, Shirai Y, Yamazaki H, Hatakeyama K. An inguinal hernia sac tumor of extrahepatic cholangiocarcinoma origin. *World J Surg Oncol* 2006; 4:13.
311. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240(1):28-37.
312. Zampieri N, Zuin V, Ottolenghi A, Camoglio FS. Recurrent abdominal pain due to buckshots in the appendix. *Acta Paediatr* 2008; 97(7):983-984.
313. Zogakis TG, Gibril F, Libutti SK et al. Management and outcome of patients with sporadic gastrinoma arising in the duodenum. *Ann Surg* 2003; 238(1):42-48.
314. Zurowska A, Feneberg R, Warady BA et al. Gram-negative peritonitis in children undergoing long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3):455-462.

CAPÍTULO 17

EL ABDOMEN (2)

“Encontrar la respuesta al por qué existimos tanto nosotros como el universo, sería sin duda el último triunfo del razonamiento humano, ya que al hacerlo, habríamos conocido la esencia de Dios”

Hawking S. W. (n 1942)

El hígado.

Generalidades.

A la *glándula* hepática se le ha considerado desde los albores de la prehistoria, como una estructura extraordinariamente vascularizada, además de reconocerle mitológicamente su capacidad de reparación a través del hígado de Prometeo.

No hay órgano corporal que le supere en tamaño; en adultos sanos, pesa en promedio 1.5 kg. Efectúa algo más de 500 funciones vitales, entre las que se encuentran la secreción de entre 800c.c. a 1000c.c de bilis cada 24 horas, además de acumular glucógeno, remover desechos y sustancias tóxicas, actuar sobre los medicamentos, sintetizar factores de coagulación, destruir eritrocitos viejos, procesar vitaminas, metabolizar grasas, proteínas y carbohidratos, etc.

Distribuida entre los hepatocitos que constituyen casi el 70% de su masa, se encuentra una red de túneles conformada por vasos sanguíneos y conductos biliares. Las células de von Kupffer (1829-1902) (cK) tapizan las paredes de los sinusoides hepáticos, y constituyen el segundo grupo celular siendo una parte importantísima del sistema retículo endotelial (SER). En menor proporción se encuentran otras células linfoides entre las que se incluyen las T (CD4 y CD8) y las asesinas. Indispensables, pero en menor número, participan en la estructura hepática, las células endoteliales y las epiteliales de los conductos biliares. Merecen especial atención los *lipocitos*, de localización presinusoidal y sitio principal de almacenamiento de los metabolitos de la Vitamina A (retinoides); estas células, también llamadas Ito o estelares, se activan en respuesta a la lesión hepática.

En la actualidad, anatómicamente y desde un punto de vista quirúrgico, se le divide de acuerdo a la innovadora descripción de Couinaud (1922-2008), en ocho segmentos (I-VIII), cada uno de los cuales tiene su propio pedículo con los tres conductos inseparables: biliar, portal y arterial. El 20% de su flujo sanguíneo de la glándula, proviene de la aorta, a donde llega mediante la arteria hepática. El otro

80% es de origen intestinal, pancreático y esplénico, arribando mediante la vena porta, lo que permite entre otras cosas proporcionar factores hepatotrópicos y el procesamiento de los nutrientes absorbidos por el tubo digestivo. El drenaje venoso se hace a través de las venas suprahepáticas, las cuales se abren en la vena cava inferior por debajo del diafragma.

La respuesta a la remoción parcial de la sustancia hepática, no se da por regeneración de los segmentos perdidos sino por *hiperplasia* del tejido remanente. El proceso se inicia con la *réplica* de las distintas células intrahepáticas, seguida de un aumento en su tamaño. Los hepatocitos empiezan la replicación a las 24 horas posteriores a la mutilación, y tanto los macrófagos residentes en la glándula (cK) como las células de los conductos biliares, lo hacen más tarde. Una vez que el proceso de réplica ha concluido, las células siguen aumentando de tamaño durante varios días. Desde el punto de vista molecular, participan, en todo el proceso, mediadores idénticos a los encontrados en la respuesta inflamatoria, los que “despiertan” a los hepatocitos remanentes que normalmente se encuentran en una fase de reposo (Go), pero que, por la acción de las citoquinas provenientes mayoritariamente de las cK pasan a una fase G1, con lo que se inicia la preparación para el arranque del ciclo celular, siendo necesaria la presencia de factores mitógenos para entrar en la fase S. En todo ello, también participan la serotonina de las plaquetas y los ácidos biliares, la primera actuando como co-mitógeno, y los segundos a través de la estimulación de receptores biliares nucleares, lo que coadyuva a la integración de la carga metabólica hepática. Lógicamente se trata de un proceso bien orquestado con una coordinación precisa entre todas las señales, lo que resulta en una *reposición sincronizada*. Esta “virtud” permite al cirujano remover entre el 60% y el 70% del volumen hepático en casos de cáncer o para su empleo como un injerto de donador vivo. La falla en la activación de ésta cascada, puede retrasar su inicio, o peor aún, impedir la restauración del volumen hepático, con el consiguiente riesgo de insuficiencia hepática, ya que no obstante su gran reserva fisiológica, la pérdida de tejido hepático en un hígado enfermo, puede llegar a ser de tal grado, que el remanente es incapaz de sostener las funciones metabólicas de síntesis y desintoxicación, lo que genera el llamado “*síndrome del hígado pequeño*” que se caracteriza por ictericia, coagulopatía, encefalopatía y ascitis, a lo que se incorpora la falla pulmonar y renal.

Hígado y hemostasia.

El hígado juega un papel importante en la hemostasia, ya que sintetiza muchas de las proteínas que se requieren para asegurar la coagulación normal de la sangre. Entre ellas se incluyen el fibrinógeno, antitrombina III, plasminógeno y los factores II (protrombina), V, VII, VIII, X, XI, XII y XIII, además de producir algunos factores anticoagulantes como son las proteínas C y S.

A la carencia de los factores, se suma en la enfermedad hepática, la trombocitopenia ocasionada por el hiperesplenismo resultante de la hipertensión portal. Lógicamente, ello explica el porque, los pacientes con enfermedades graves y avanzadas del hígado, se complican con hemorragia abundante o cuadros trombóticos.

Al *consumo* de los factores de la coagulación, se suma la falta de síntesis hepática de los mismos, lo que es evidente en los perfiles bioquímicos de los enfermos hepáticos, en los que se elevan la protrombina, los productos de la degradación de la fibrina, y los dímeros D, disminuyendo el fibrinógeno y las plaquetas. Esto es muy semejante a lo que sucede en los casos de *coagulación intravascular diseminada* (CID), y aunque éste problema no parece ser común en sujetos cirróticos; es posible que se aumente la activación de la coagulación en casos de complicaciones de la enfermedad hepática, incrementándose el riesgo de hemorragia o trombosis. La elevación de los dímeros D, que refleja el consumo exagerado de los factores, eleva sin duda el riesgo de hemorragia por várices, al igual que, pero en sentido contrario, de lo que resulta en casos de activación del sistema de la coagulación que participa en la trombosis, sobre todo en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado.

La absorción de las vitaminas lipo-solubles, depende de la producción de bilis, por ello, en enfermedades hepáticas graves, existe deficiencia de vitamina K, sobre todo las que cursan con colestásis.

El *hiperesplenismo*, es la principal causa de trombocitopenia en los pacientes cirróticos. Ciertamente es que en condiciones normales, el bazo tiene como función la remoción de la circulación de los eritrocitos disfuncionales viejos y de las células hematopoyéticas dañadas, pero en los casos de hipertensión portal, existe esplenomegalia, y el bazo congestionado remueve de la circulación a los elementos celulares de la sangre, sin distinguir a los normales de los viejos y/o dañados. Es bien reconocida, la mejoría de la trombocitopenia en sujetos sometidos a derivación portal, seguramente por reducción del secuestro exagerado de las plaquetas.

Otra de las causas de la trombocitopenia en las enfermedades hepáticas terminales, es la *deficiencia de trombopoyetina*, y en consecuencia la ausencia del principal estímulo no sólo para la trombopoyesis sino incluso para la megacariocitopoyesis, incluyendo la proliferación de células progenitoras y el desarrollo, hasta su total maduración, de los megacariocitos poliploides. Después del trasplante hepático, se elevan los niveles de trombopoyetina y desde luego la cuenta plaquetaria.

Hipertensión portal (HP).

La HP, se caracteriza por el aumento de la presión dentro a la vena porta a >de 10 mm Hg., y puede ser el resultado de cirrosis hepática o de un conjunto de patologías intra y extrahepáticas, no cirróticas.

A éste problema se le debe entender, como el ocasionado por cambios en la resistencia portal y en su flujo, lo que resulta en el incremento patológico del *gradiente de presión* entre la vena porta y la vena cava inferior. Los mecanismos para la elevación de la presión, varían de acuerdo a su causa. Lo más frecuente obedece a cirrosis hepática, que se caracteriza por la gran distorsión del lecho venoso lo que le *impide dilatarse*, y el consiguiente incremento de la presión dentro del mismo, lo que a su vez es el resultado de la tremenda deformación de la arquitectura hepática. De hecho se estima que hasta un 30% de los casos obedece más a cambios hemodinámicos, caracterizados por vaso dilatación insuficiente ocasionada por la

disminución en la producción intrahepática de óxido nitroso (ON), y seguramente, la vasoconstricción secundaria al incremento de endotelina-1.

La HP, puede ser presinusoidal, sinusoidal o possinusoidal, siendo posible identificar el sitio mediante la determinación de la presión portal, por medio del *gradiente* en las venas hepáticas, la venografía, la medición de la presión en el corazón derecho y la biopsia transyugular. El gradiente de las venas hepáticas, es la diferencia entre la presión en cuña en ellas, que refleja la presión sinusoidal, con la de su presión libre.

La HP *presinusoidal* puede ser pre e intrahepática.

Entre las causas de HP *prehepáticas*, se encuentra la trombosis de las venas porta, mesentérica superior y esplénica, siendo esta última en esencia, una HP izquierda. También pueden ser el resultado de una fistula arterio-venosa esplácnica o esplenomegalia.

Entre las *intrahepáticas* se incluyen la HP idiopática, las asociadas a cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, sarcoidosis, fistula hepática arterio-portal y hepato toxicidad, entre otros, por arsénico, cloruro de vinilo o azatioprina.

Entre las causas de la HP *sinusoidal* se encuentra cirrosis, intoxicación por vitamina A, enfermedades infiltrantes como las linfo o mielo proliferativas, sífilis secundaria, fibrosis septal incompleta, hepatitis alcohólica, hepato toxicidad por metotrexate, y la hiperplasia nodular regenerativa.

Entre las etiologías de la HP *postsinusoidal*, se encuentra la enfermedad veno-oclusiva, el síndrome de Budd Chiari y otras totalmente poshepáticas y postsinusoidales como insuficiencia cardíaca congestiva, diafragma de la vena cava, pericarditis constrictiva, regurgitación tricúspide, y cardiomiopatía restrictiva.

La *cirrosis* es la causa más común de HP. Ésta, se genera por la resistencia intrahepática y de las colaterales, y claro el incremento permanente del flujo portal. La hipertensión ocasiona la formación de *rutas alternas* con el objeto de descomprimir al sistema portal enviando la sangre hacia el corazón, a través de una la circulación secundaria veno-sistémica.

Las rutas alternas que habitualmente se abren, son hacia el recto (mesentérica inferior-pudendas) en donde suelen aparecer várices, llegando a tener la vena mesentérica inferior un diámetro de hasta 2 cm, engrosándose en el sigmoides e incluso su mesenterio, con lo que adquieren una consistencia dura, la que llega a extenderse hasta el canal anal superior.

También lo hacen hacia el ombligo en donde se origina un dato clínico típico conocido como *cabeza de Medusa*; también se abren vías alternas espleno-renales y gastro-renales hacia el retroperitoneo. Las más importantes y frecuentes son sin duda las del esófago distal y el estómago proximal dando origen a las ***varices gastroesofágicas***, las cuales son las más prominentes en los casos de HP intrahepática ya que la sangre portal busca la vía de salida a través de los vasos cortos y las venas gástricas izquierdas. También las hay al alrededor de la vesícula e incluso llegan en su pared, llegan a ser intramurales.

Las várices sólo se forman cuando la presión se mantiene por arriba de 10 mm Hg y sangran cuando se exceden los 12 mm Hg aunque hay casos en que aún con cifras más altas no lo hacen. Realmente el factor determinante de la hemorragia, es la pared del vaso dañado, la cual se adelgaza y debilita a medida que se va expandiendo e incrementando su diámetro, como consecuencia del aumento de la presión intravenosa. Todo ello, combinado con el poco soporte de los tejidos circunvecinos, hace que se desencadene la hemorragia. Esto explica porque se dan más en la unión esófago-gástrica, y que la mayoría se diagnostiquen visualmente e incluso puedan tratarse, por medio del esófago-gastroscopio.

Los episodios de hemorragia son graves, y cada uno de ellos, tiene un riesgo de mortalidad de entre el 15% y el 20%. De no tratarse adecuadamente, las posibilidades de muerte en los siguientes doce meses, después del primer episodio es del 70%. No hay que olvidar que solo el 40% al 50% de las hemorragias ceden espontáneamente y que si bien es cierto que la mayoría de pacientes cirróticos desarrollan várices, sólo un tercio de ellos llegan a sangrar. Precisamente esto ha planteado la necesidad de diferenciar aquellos casos es los que ésta complicación sea inminente, de aquellos con bajo riesgo. Entre los elementos de juicio, se incluyen, el sitio y tamaño de las várices, sus características macroscópicas llamados “signos rojos”, el grado de falla hepática y la presencia de ascitis.

Actualmente, en los casos que no hay hemorragia, se tiende al manejo médico profiláctico empleando bloqueadores beta, nitratos (nitroglicerina e isosorbid), antagonistas de los receptores de angiotensina II, y bloqueadores adrenérgicos $\alpha 1$. Sólo en casos muy especiales se recurre de manera preventiva, a la ligadura endoscópica de las varices.

Situación diferente es con aquellos pacientes después del primer episodio de hemorragia agudo, ya que las posibilidades de re hemorragia durante el primer año, como ya se dijo, son del 70% lo que sin duda incrementa seriamente la mortalidad. El riesgo es mayor durante las primeras seis semanas, aunque hasta el 50% se da en los 3 o cuatro días inmediatos a la primera ruptura. Por ello, el manejo con ligadura endoscópica, suele ser de primera elección, incluso repitiendo el procedimiento cada 7 o 14 días hasta que se logra su erradicación, además de seguir con el tratamiento médico y revisión endoscópica cada 3 a 6 meses con re ligadura, de ser necesario. Si el manejo médico y/o endoscópico fallan, se deberá considerar la posibilidad de la creación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular (DIPST), conocida en el medio como TIPSS (del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunts*). En casos graves clasificados como Child-Pugh B o C, es conveniente pensar en el trasplante hepático.

Es relativamente raro, pero no inusual que existan *varices ectópicas*, como se califica a las que se encuentran en cualquier sitio del abdomen o del intestino, pero **no** en la región gastro esofágica. Entre los sitios mencionados, se incluye duodeno, yeyuno, ileon, colon, recto, árbol biliar e incluso estomas entero-cutáneos. Obviamente también sangran y la mayoría de las veces se presenta como melena o hematoquezia.

La *ectasia vascular gástrica antral* es una lesión que ocasiona la aparición de vasos mucosos ectásicos y saculados que se dirigen hacia el píloro, ocasionando el llamado *estómago de sandía*. Se desconoce su causa, pero se ha considerado la

posibilidad de que la perístasis ocasione prolapso de la mucosa antral hacia el duodeno, lo que genera el alargamiento y ectasia de los vasos mucosos. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de capilares dilatados con trombosis focal y canales venosos submucosos tortuosos con hiperplasia fibromuscular de la muscularis mucosa. Aunque como se dijo la mayoría de los casos son idiopáticos, se le ha asociado a cirrosis entre otras causas.

La *gastropatía portal hipertensa*, es una lesión que endoscópicamente se caracteriza por un manchado rojizo fino de la mucosa gástrica, enrojecimiento superficial sobre todo en las puntas de los pliegues gástricos y un típico manchado en mosaico con puntos rojos en el fondo gástrico, lo que le da una apariencia de piel de víbora. Histológicamente se encuentran venas dilatadas irregulares y tortuosas en la mucosa y la submucosa, con engrosamiento en algunos casos de la íntima, y la mayoría de las veces sin evidencia de inflamación. Ésta patología se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática, aunque no es un sitio frecuente de hemorragia en casos de HP (2.5%).

Las *várices esofágicas "de bajada"* o descendientes, no se asocian HP. Se originan en el tercio superior del esófago, zona que en condiciones normales drena su sangre venosa hacia las venas ázigos, tiroideas y mamarias internas, para que a través de ellas llegue a la cava superior. Éstas várices resultan del bloqueo, habitualmente por masas mediastinales (tumores tiroideos, del timo, pulmonares, etc.), de la cava superior y las venas ázigos por lo que literalmente las várices se *van de bajada*, en búsqueda del árbol portal normo tenso. En algunas ocasiones sangran, lo que obviamente es una complicación grave. El manejo definitivo, se da a través de la corrección de la patología mediastinal.

La HP *en los neonatos*, puede ocasionarse por infección, algún estado de hipercoagulabilidad o por invasión tumoral.

En su gran mayoría la infección es una complicación de la cateterización de las venas umbilicales, lo que genera un proceso trombótico por el daño mecánico o químico que se suele ocasionar. Desde luego existen otros factores de riesgo como el traumatismo y/o infección del cordón, sepsis, malformaciones congénitas e incluso diabetes mellitus gestacional y elevación persistente del factor VIII de la coagulación. La obstrucción de una rama ipsilateral de la vena porta, puede incluso, ser causa de la atrofia de un lóbulo hepático, lo que también se ha reportado en adultos. En resumen, es aconsejable que *en todos los neonatos graves*, aún sin cateterismo de una vena umbilical, se considere la posibilidad de que exista trombosis de la porta, sobre todo si se detecta trombocitopenia, aconsejándose el efectuar evaluación cuidadosa por medio de ultra sonido.

En ciertos problemas hematológicos, como proteína S o C, antitrombina III o deficiencia de factor V de Leiden, se da trombosis. Así mismo, la sepsis, la deshidratación o el síndrome nefrótico, pueden desencadenar un estado hipercoagulable.

Aunque rara vez sucede, ocasionalmente existe invasión portal directa y compresión ocasionados por hepatoblastoma o carcinoma hepatocelular.

La HP *en los niños*, se define como una presión >10 mm Hg. en la porta o de >16 mm Hg. en la pulpa esplénica. Desde luego, en éste grupo de edad, las várices esofágicas resultantes son la principal causa de hemorragia masivo espontáneo.

Su etiología se relaciona mayoritariamente con enfermedad cirrótica ocasionada por atresia de vías biliares o fibrosis quística. Otras más raras dentro de las de origen hepático son la ya mencionada deficiencia de $\alpha 1$ antitripsina, así como las hepatitis B, C y autoinmunes.

Las causas de HP *en los niños*, **sin cirrosis** se clasifican en pre, intra y suprahepáticas.

Entre las *prehepáticas*, rara vez se encuentra atresia o estenosis, que son ocasionadas por problemas del desarrollo de las venas vitelinas de donde se forma la porta; casi siempre se asocian a otros defectos congénitos.

También se incluye la transformación cavernomatosa de la porta, así como la esclerosis y trombosis de ese vaso y la fístula extrahepática arterio-portal.

La transformación cavernomatosa o *cavernoma portal* es la trombosis más típica de la niñez, y suele ser una complicación de la trombosis portal por infección del ombligo, deshidratación, sepsis y desde luego infección por cateterización de la vena umbilical. Es característica la presencia de un sinnúmero de pequeñas colaterales en la porta hepática e incluso en ocasiones dentro del hígado. Estos canales con apariencia de gusanos, forman un sistema de neo vascularización que intenta compensar la interrupción del flujo portal normal, dándole a esa vena una apariencia ondulada por US.

Entre las *intrahepáticas*, se encuentran las relacionadas a fibrosis congénita del hígado, hiperplasia nodular regenerativa, enfermedad venosa oclusiva y la fístula arterio-portal intrahepática.

Entre las *suprahepáticas*, se describe al síndrome de Budd-Chiari.

En algunos casos avanzados de cirrosis e HP, se llega a *invertir* el flujo normal hepatopetal, transformándose en *hepatofugal*. Otra causa poco frecuente de ésta inversión, son las fístulas arterio-portales, las cuales además de origen congénito, llegan a ser una complicación del trauma y la biopsia del hígado. Ocasionalmente se encuentran dentro de lesiones focales.

Esquistosomiasis.

La esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria, descrita en 1851 por Bilharz (1825-1862) que afecta a varios cientos de millones de seres humanos alrededor del mundo; en América, es endémica en el Brasil, Venezuela y el Caribe. Cinco son los principales patógenos humanos; cuatro de ellos, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, y *S. intercalatum*, se asocian a fibrosis crónica del hígado y del intestino, y uno, *S. hematobium*, ocasiona fibrosis, estenosis y calcificación del aparato urinario.

La hemorragia por várices esofágicas es una de las principales causas de muerte en su localización hepato-esplénica. El parásito entra al humano cuando éste se pone en contacto con agua dulce contaminada con las cercarias (Gr. *kerkos* = cola), que representan el estadio final de las larvas de los trematodos producidas por varias especies de caracoles de agua dulce. Éstas entran a través de la piel y después de adaptarse para una migración intravascular, emigran hacia el pulmón, para después distribuirse a todo el organismo en donde alcanzan a la madurez sexual y entran al sistema portal. Después de aparearse, se desplazan hacia las vénulas mesentéricas

en donde las hembras desovan; los huevos de las primeras cuatro especies emigran hacia el intestino y son evacuados; en el caso de *S. hematobium*, pasan a la vejiga y se expulsan con la orina (esquistosomiasis urinaria). Algunos de los huevos se quedan en los tejidos pero otros se van a través del sistema portal hacia las venas presinusoidales en donde generan una *reacción granulomatosa* que es la respuesta inmune a los antígenos de los huevos del esquistosoma. Si bien es cierto que la reacción granulomatosa destruye a los huevos, también se produce fibrosis periportal importante. Ésta colágena periportal al paso del tiempo (años), va obstruyendo progresivamente al flujo sanguíneo con lo que se genera hipertensión portal, la que finalmente termina en várices, esplenomegalia e hiperesplenismo. Este tipo de fibrosis se puede identificar con facilidad por medio de US, TAC y RNM.

De asociarse *S. mansoni* con infección por VHB y VHC, se acelera el deterioro de la función hepática; lo mismo sucede si se consumen grandes cantidades de alcohol.

Todo paciente, que se haya bañando en ríos o represas en zonas endémicas entre 14 y 84 días antes de enfermarse, y que refiera la fiebre del río Katayama (fiebre, escalofríos, náusea, vómito, cefalea, urticaria, hepato-esplenomegalia, linfadenopatía y eosinofilia), con hepatomegalia dolorosa, y evidencia de neumonitis intersticial, debe considerarse como sospechoso, y obviamente portador de un cuadro agudo, después de la confirmación serológica. El manejo es a base de praziquantel.

Síndrome de Budd-Chiari.

Al síndrome de Budd (1808-1882) y Chiari (1817-1854) (SBCh) está integrado por un grupo heterogéneo de entidades patológicas que obstruyen el drenaje venoso hepático, el que puede dar desde las venulas hepáticas hasta la aurícula derecha. Entre ellas se encuentran anomalías vasculares congénitas como membranas y estenosis, estados de hipercoagulabilidad y mielo-proliferativos (policitemia vera y trombocitos esencial), embarazo, empleo de anticonceptivos y cáncer.

Las manifestaciones típicas son la hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen y ascitis. El grado en que se desarrolle dependerá de la velocidad con que se ocluya el drenaje sanguíneo. Existen formas fulminantes y agudas, que se caracterizan por un agravamiento súbito de la HP y la producción masiva de ascitis. La forma más común suele ser la subaguda, que se presenta con ascitis moderada y necrosis hepática, en la cual existe drenaje sinusoidal limitado a través de algunos vasos que permiten la circulación venosa colateral. Aquellos que tienen la forma crónica generalmente se comportan como lo hacen aquellos con enfermedad hepática terminal e HP.

La oclusión al drenaje venoso de hígado, genera un excelente modelo clínico-patológico de lo que es la lesión hepato celular y la regeneración, demostrándose todas las etapas, desde la gran congestión sinusoidal e inflamación hasta fibrosis y cirrosis. En muchos de los hígados extirpados de pacientes trasplantados, se encuentran nódulos hiperplásicos que representan el variado espectro de los cambios celulares desde la hiperplasia hasta los adenomas. El

mecanismo de la asociación del SBCh con el CHC, es controversial, pero ésta puede darse debido a la compresión de la vena cava directamente por el tumor, o porque haya invasión vascular directa por la neoplasia, con oclusión secundaria. Así mismo es posible que el CHC se presente “de novo” en un enfermo “estable” portador del SDBCh y cirrosis. La formación de los nódulos de regeneración podría iniciarse por la isquemia e inflamación resultantes de la oclusión venosa. La hipoperfusión portal concomitante lleva a la trombosis lo que desencadena un mecanismo compensatorio de perfusión arterial. De hecho, los nódulos de regeneración se relacionan histológicamente con las áreas de hiperemia parenquimatosa. Lo que no está claro es si las lesiones regenerativas también tienen tendencia a la malignidad.

Sin duda, es un problema letal sin tratamiento adecuado. Si bien es cierto que el manejo médico-intervencionista sin cirugía, multidisciplinario y variado de acuerdo a su origen, es de utilidad y permite en muchos casos contar con un tiempo de espera razonable. El trasplante hepático ortotópico es el mejor manejo a largo plazo, el cual también puede ser indicado de urgencia, ya que es ideal para el tratamiento de los casos agudos fulminantes o con cirrosis descompensada. La sobre vida a 10 años es hasta del 70% en algunos grupos. El trasplante de donador vivo puede ser exitoso en ciertos casos, sin embargo existe la limitante de las alteraciones vasculares, las que podrían requerir técnicas complejas para su reconstrucción.

Hipertensión porto-pulmonar. (HPP)

Se le describió por primera vez en 1951, y se le define como un cuadro de hipertensión de la arteria pulmonar (AP) asociado a HP, independientemente de que ésta sea ocasionada o no por enfermedad hepática. La presión de la AP se encuentra por arriba de 25 mmHg en reposo, con una presión pulmonar normal de oclusión de menos de 15 mmHg y un aumento en la resistencia vascular pulmonar mayor de 240 dinas/s/cm-5.

Existen varias enfermedades que afectan tanto a la porta como a la circulación pulmonar, entre las que se encuentran la presencia de anticuerpos antifosfolípidos/ anticardiolipina, enfermedades de la colágena, esquistosomiasis, sarcoidosis, lupus eritematoso diseminado, anemia hemolítica microangiopática e incluso el VIH, sin embargo en ellas no se encuentran las características hemodinámicas de la HPP.

Por otro lado, aunque la cirrosis hepática es la principal causa de HP, algunos casos ocurren, como ya se mencionó, por otras etiologías, entre los que se incluye atresia de las vías biliares, obstrucción portal extrahepática, fibrosis portal no cirrótica, HP no cirrótica del lupus eritematoso y fibrosis portal idiopática, lo que sugiere que es la HP, no la enfermedad del hígado, lo que realmente ocasiona el problema.

Histológicamente, los cambios de la vasculatura pulmonar se caracterizan por cambios vaso-constrictivos, obliterantes y proliferantes en el lecho vascular pulmonar. También se llega a observar en las arterias pequeñas, arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide, ninguno de los cuales, son distintos a los de otras formas de hipertensión pulmonar. Ocasionalmente se identifican trombos recanalizados, los que podrían originarse por daño endotelial local. Un hallazgo

característico, podría ser la lesión plexiforme en la que la estructura normal de la arteria pulmonar, se ve sustituida por un plexo intraluminal de células endoteliales con canales vasculares ranurados.

Hasta el momento, es imposible definir con exactitud la fisiopatogénia de éste problema, pero lo que parece ser evidente, es que la HPP es independiente de la causa de la HP y del grado de daño hepático; todo lo demás que se menciona es meramente especulativo. Hasta el momento, el pronóstico es malo, y el trasplante hepático no corrige la anomalía, la cual es mucho más grave que la hipertensión pulmonar idiopática.

Encefalopatía hepática. (EH)

La EH es un *síndrome de disfunción neuropsiquiátrica*, ocasionado por la desviación de flujo hepatopetal de la porta hacia la circulación sistémica, **con** o **sin** enfermedad hepática intrínseca. El cuadro generalmente inicia con cambios en el estado mental que suelen ir desde anormalidades psicológicas casi imperceptibles hasta el coma profundo, habiéndose clasificado en cuatro grados, de tal manera que 1 es de confabulación, 2 de confusión, asterixis, 3 de estupor, y 4 de coma. Se trata de una complicación frecuente en sujetos con cirrosis avanzada a grado tal que entre el 30% y el 50% de los ingresos hospitalarios por esa enfermedad, se deben a EH. Obviamente muchos de estos pacientes tienen otras manifestaciones del daño hepático como ascitis, ictericia o hemorragia por várices gastro-esofágicas, aunque en algunas ocasiones la EH es la primera expresión del problema. Indudablemente se trata de una señal de falla hepática grave y de hecho su sola presencia llega a considerarse como una indicación de trasplante hepático. Además, es un problema social ya que estos sujetos no pueden trabajar, emplear el transporte público, manejar un vehículo, o cuidarse a sí mismos, por lo que, al necesitar de cuidados especiales, se altera la dinámica familiar.

Los requerimientos *sine qua non* para que se presente EH, son además del daño hepático agudo o crónico, el multicitado puenteo porto-sistémico, el que también se llega a ocasionar artificialmente por medio de la DIPST. La hiperamonemia grave ($>150-200\mu\text{mol/L}$) en los casos de insuficiencia hepática aguda (IHA), ocasiona edema cerebral e indiscutiblemente contribuye a la EH. También se llega a presentar en sujetos sin daño hepático, pero con problemas graves de puenteo porto sistémico, como es el caso de la trombosis portal.

De acuerdo al estado del hígado, se clasifica en los tipos A, B y C. El A es el que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática aguda. El B en enfermos sin enfermedad hepática intrínseca pero con un corto circuito porto-sistémico grande no crónico. En el C, se incluyen a los crónicos con puenteo porto-sistémico importante. La presentación suele ser esporádica o persistente, y a pesar del tratamiento aparentemente efectivo, no es raro que reaparezca al momento de suspenderlo.

En los niños menores de cuatro años, se prefiere emplear una escala para caracterizar clínicamente a la EH. Se llama *temprana* a la que se caracteriza porque el menor llora inconsolablemente, altera su ritmo del sueño, y no presta atención. En la *intermedia* está somnoliento, a veces con estupor y combatividad. Se considera

tardía cuando la criatura estar comatosa llegando a despertar sólo con un estímulo doloroso o de plano no responder.

La EH, es el resultado final de alteraciones funcionales en las células encargadas de la neurotransmisión. Se considera que el compromiso neurológico, obedece a muchos factores, y aunque se han propuesto varias explicaciones, no existe aún una claridad absoluta sobre su fisiopatogénia, aunque lo más probable es que existan anormalidades en las funciones neuronales y de los astrocitos. Entre los factores patogénicos potenciales se incluye el efecto neurotóxico directo del amonio, además de estrés oxidativo generado por especies reactivas del oxígeno, edema subclínico de los astrocitos, y presencia de moléculas semejantes al ácido γ -amino butírico, que actúan como agonistas del mismo. También se ha pensado en una neurotransmisión anormal de histamina y serotonina, la acción de opiáceos endógenos, neuroesteroides, citoquinas inflamatorias, y la posible toxicidad del manganeso. La hiperamonemia, por sí misma es directamente neurotóxica, además de que también podría sensibilizar a los astrocitos y a las neuronas, volviéndolas vulnerables a la acción dañina de otros mecanismos y mediadores.

Lógicamente deben existir factores que precipiten la presencia de EH, y desde el punto de vista terapéutico, es de gran importancia su detección, ya que en la corrección del problema está el manejo específico. Baste por citar algunos problemas como la deshidratación, la hemorragia gastro intestinal, infecciones, estreñimiento, ingesta de dieta hiperproteica, insuficiencia renal, cirugía, enfermedad hepática terminal, etc.

No siempre se puede explicar porqué alguno de los factores mencionados anteriormente desencadena a la EH. Es bien reconocida la asociación de la hemorragia del tubo digestivo, o la ingesta abundante de proteínas, ya que esto ocasiona la presencia de muchos precursores del amonio entre los que se encuentran aminoácidos, péptidos y proteínas, los que generan un aumento en su producción, y en consecuencia gran disfunción neuronal y astrocítica. Algunos otros actúan como inhibidores neuronales directos y entre ellos se incluyen hipoxia, hipovolemia, hiponatremia y drogas como antidepresivos, sedantes y analgésicos, los cuales aún en dosis normales, se acumulan en los casos avanzados de cirrosis porque el hígado no los puede metabolizar. La alcalosis hipoclorémica estimula la *amonio-génesis renal* y en el síndrome hepatorenal (SHR) se llega a disminuir la excreción del amonio. En los estados hipercatabólicos como lo es la peritonitis bacteriana u otras infecciones, se incrementan los precursores para la síntesis del propio amonio los que podrían inhibir directamente la función neuronal mediante citoquinas o endotoxinas.

Por todo lo anterior, se hace obvio que el tratamiento médico debe ir orientado principalmente contra el amonio, por lo que se han empleado lactulosa, antibióticos, dietas hiperproteicas y enemas evacuantes.

Aunque no se ha documentado del todo la presencia del *edema cerebral* en pacientes con EH grave, en ocasiones hay que tener en cuenta esa posibilidad, sobre todo en aquellos con insuficiencia hepática aguda (hepatitis fulminante). Ante la duda lo mejor es colocar un transductor de presión intracraneal, de tal forma que si la presión es normal, el problema de conciencia, debe considerarse como de origen

hepático, si la presión es mayor de 10 mm Hg, la que causa seguramente será el edema cerebral.

La introducción de la DIPST, sin duda mejoró el pronóstico de pacientes con ascitis refractaria, y hemorragia de várices esofágicas sin respuesta a tratamiento farmacológico o endoscópico. Lo malo es que, dependiendo obviamente de la reserva funcional hepática, en entre el 20% y el 77% de ellos se produce EH. Su gravedad varía desde aquella que se controla con el empleo de antibióticos o disacáridos, hasta la crónica y refractaria a tratamiento; por ello, a menos que se trate de una hemorragia imposible de controlar, está contraindicada en EH grado II o mayor.

El trasplante de hígado es recomendable para el tratamiento de EH esporádica o persistente, en pacientes con cirrosis.

Finalmente, es conveniente recordar que la hiperamonemia, no es patognomónica de la EH, por lo que en algunas ocasiones, sobre todo en casos sin cirrosis u otra lesión hepática, en los que exista coma, ascitis, anemia, y alteración en las pruebas de función hepática, sin evidencia de hemorragia por várices, se deberá descartar entre otras patologías al mixedema. Además existen otras causas de elevación anormal del amonio como son la acción tóxica de medicamentos como el ácido valproico, los salicilatos y el 5 fluorouracilo, o las infecciones urinarias por organismos que producen ureasa como *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, especies *Corynebacterium* y especies *Staphylococcus*.

Insuficiencia hepática aguda (IHA).

*“Yo no toco las notas mejor que
muchos pianistas. Ah . . . pero mi arte,
. . . se encuentra en las pausas que doy
entre ellas”* Schnabel A. (1882-1951)

La IHA, se define como un síndrome complejo, dramático, devastador y multisistémico que se presenta en un individuo previamente sano, en el cual el daño al hígado es tan serio que su función se deteriora rápidamente, lo que se manifiesta por coagulopatía (relación internacional estándar (RIE) ≥ 1.5) y EH. La mortalidad va del 30% al 100%.

Entre los varios agentes desencadenantes, se encuentran principalmente virus, medicamentos, y algunas toxinas, entre otros.

En el Lejano Oriente, la mayoría de los casos se asocian a hepatitis B, mientras que en la India, la etiología más común es la hepatitis A, en otras partes de Asia y África lo es la hepatitis E. Esporádicamente se sabe de casos relacionados con hepatitis C. Más rara vez se describen los ocasionados por virus herpes simple 1, 2 y 6, varicela zoster, Epstein-Barr y citomegalovirus. En occidente existen casos de hepatitis sero negativa que habitualmente ataca a mujeres de edad intermedia.

En el mundo occidental, la ingesta, de grandes cantidades de acetaminofen con fines suicidas, constituye el 50% de los casos, y muchos más son por descuido en la prescripción del mismo, sobre todo si se le asocia con narcóticos. El 15% es ocasionado por idiosincrasia a ciertos medicamentos “peligrosos” entre los que

se incluyen halotano, isoniazida/rifampicina, AINES, sulfonamidas, flutamida, carbamazepina, y quetoconazol entre otros. También puede ocasionarse por el consumo de drogas recreacionales como 3,4 metil enedioximetanfetamina (Ecstasy). Otras etiologías son, hepatitis isquémica (4%), hepatitis autoinmune (5%), y un 5% por otros problemas, como enfermedad de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, embarazo y los implantes de disulfirán en pacientes que toman alcohol. En épocas de lluvias, aparecen algunos casos de envenenamiento con la *amatoxina* producida por *Amanita phalloides* (hongos silvestres). En una proporción importante (20%), no se puede establecer su etiología con precisión y se les considera como de naturaleza indeterminada.

El lapso entre la aparición de la ictericia y la EH ha permitido la clasificación de IHA en tres tipos. En la *falla hiperaguda* el intervalo es de siete días, y precisamente, caen dentro de éste tipo, la intoxicación por acetaminofen y la ingesta de amatoxina. En la *falla aguda*, el intermedio es de siete a veintiocho días, predominando las relacionadas con hepatitis virales. El último tipo es la *subaguda*, y en ella el ínterin suele ser de entre **uno** y **seis** meses, como son la mayoría de los casos idiopáticos (15%-20%).

Sin embargo en *los niños*, ésta clasificación no es de gran utilidad dado que es muy difícil evaluar el momento de la aparición de la EH, la cual incluso podría no ser aparente hasta el estadio terminal. Así mismo, ocasionalmente no es fácil determinar, en criaturas con IHA de unas cuantas semanas de edad, el tiempo transcurrido desde el inicio del problema, sobre todo entre los que tienen padecimientos metabólicos, como enfermedad mitocondrial o defectos en la oxidación de ácidos grasos. Por ello, para catalogar como portador de IHA a cualquier menor, debe considerarse además de la evidencia bioquímica del daño hepático, el que no exista historia de una enfermedad hepática crónica, que no tenga coagulopatía corregible con vitamina K y una relación internacional estandarizada (RIE) ≥ 1.5 , con plasma fresco congelado (PFC) mayor de 1.5 si el paciente tuvo EH, o mayor de 2.0 si el paciente no la tiene.

Obviamente, es indispensable una historia clínica precisa y la búsqueda de la causa hasta donde sea posible, ya que de ello dependerá en buena medida el tratamiento específico.

Se insiste en el hecho que la IHA, inicia con la aparición de la EH y hay que diferenciarla de la *lesión hepática aguda*, que se manifiesta por ictericia y coagulopatía, pero *sin* EH. La lesión hepática aguda, en general suele tener mejor pronóstico, pero con la posibilidad de que hasta el 10% progresen a una forma severa. La determinación de los niveles de los factores V y VII pueden proveer cierta información pronostica.

En los casos de lesión hepatocelular grave, obviamente se alteran las funciones metabólicas de la glándula. Existe compromiso en la hemostasia y de la glucosa, aumento de la producción de lactato, la ya multicitada alteración de la síntesis de factores de la coagulación, y disminución de la capacidad para eliminar toxinas, drogas, y bilirrubina. Esto se refleja en hipoglucemia, coagulopatía, y acidosis, lo que predispone la hemorragia gastrointestinal, convulsiones y disfunción del miocardio. A menudo el cuadro se complica con infecciones bacterianas y por hongos.

Las bacterias provenientes del intestino, suelen pasar casi libremente a la circulación sistémica porque la función de los macrófagos hepáticos está comprometida; a ello se suma la colocación, en terapia intensiva, de catéteres y tubos endotraqueales. La misma respuesta a la infección es mala por la disminución en la producción del complemento. La coincidencia de una baja considerable en la función del sistema inmune, la administración de antibióticos, y la inserción de catéteres, predispone a las infecciones por hongos.

En la IHA, la falla sistémica múltiple se atribuye a lesión microvascular, sin que hasta el momento se entienda del todo el porque se inicia y perpetúa el daño de los vasos pequeños, pero se considera que podría ser el resultado de una interacción compleja de varios factores, entre otros la imposibilidad del hígado para destruir mediadores inflamatorios, o el incremento en la polimerización de la actina, cuyos monómeros al liberarse por los hepatocitos dañados, se polimerizan rápidamente, lo que en condiciones normales se previene por la *gelsolina*, una proteína que fija a la actina y que se encuentra en los monocitos y las paquetas. Ante la falta de gelsolina en la IHA, la función *carroñera* de la actina se ve comprometida y su polimerización compromete la función microvascular. Los efectos clínicos de esta *cascada destructiva*, son alteraciones cardiovasculares, anormalidades en el intercambio de oxígeno lo que lleva a insuficiencia respiratoria aguda (IRA), mal funcionamiento renal, y coagulación intravascular diseminada.

Edema cerebral (EC)

El EC ocasiona hipertensión intracraneal grave y es una de las principales causas de la morbi mortalidad en pacientes con IHA. La mayor incidencia ocurre en los casos de falla aguda, en decir en los casos que aparecen en <4 semanas. Se reitera que la colocación de un monitor intracraneal es de mucha utilidad, y aunque no todos los grupos lo hacen, de todas maneras, queda claro que este monitoreo es de beneficio, sobre todo en los casos considerados como candidatos a trasplante hepático, aunque no hay que olvidar que su colocación podría complicarse con hemorragia, por lo que **no** se recomienda la colocación intraventricular de los transductores.

Probablemente los factores circulantes más patógenos del edema cerebral en la IHA, sean el *amonio*, la *infección/inflamación* y la *hiponatremia*.

Se conoce el papel patogénico del *amonio* en niños con edema cerebral, que tienen deficiencias de las enzimas del ciclo de la urea, pudiéndose prevenir con drogas que permitan la eliminación del amonio por vías alternas. No queda duda que la *infección/inflamación* participan en el desarrollo y agravamiento del EC, por ello se recomienda el empleo empírico de antibióticos de amplio espectro. La *hiponatremia clínica* sin duda induce por sí misma edema cerebral; si tomamos en cuenta que ésta se presenta en el 25% de los casos de IHA con EC grave su importancia en la fisiopatología del problema, no se puede ignorar. Si bien es cierto que no se conoce del todo su mecanismo, si se debe señalar su analogía con la hiponatremia característica de la insuficiencia hepática crónica. Podrían jugar un papel por demás importante en ésta complicación tan seria, la sobre carga de volumen y la secreción de vasopresina que se da en respuesta a la vaso dilatación sistémica.

El EC implica un aumento neto del agua cerebral, el que llega a ser citotóxico por su acúmulo intracelular o intersticial o por edema vasogénico. Se ha considerado al edema celular y muy en particular el de los astrocitos, como un hallazgo común en estudios experimentales. La hinchazón de los astrocitos puede deberse a los efectos osmóticos y al estrés oxidativo de las células gliales. No cabe duda que el aumento del agua en el cerebro, también está influenciado por los cambios en el flujo intracraneal.

El estrés osmótico y el oxidativo, están muy relacionados.

En el *estrés osmótico*, aumentan las concentraciones de la glutamina cerebral que se produce en los astrocitos, mediante la amidación por el amonio del glutamato. La glutamina es un amino ácido que es capaz de funcionar como un osmolito orgánico, y sus concentraciones intracelulares pueden cambiar, para preservar el volumen celular sin efectos deletéreos sobre la estructura y la función de manera significativa. En los casos de IHA la concentración de glutamina se incrementa hasta en seis veces. El estrés osmótico del cerebro, se manifiesta por la liberación aguda extracelular de iones de potasio y osmolitos (Gr. *ōsmos* = impulso), a la vez que presentan cambios relacionados con la adaptación osmótica crónica en los cerebros de los pacientes con enfermedad hepática de larga evolución.

El edema de los astrocitos, podría por sí mismo, resultar en la formación de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (ERNO) las cuales pueden, por sí mismas, seguir aumentando el edema. La generación de los ERNO llega a ocasionar hiperemia cerebral, pudiendo ser que intervenga en el aumento del agua cerebral. Se ha documentado el incremento en el flujo sanguíneo cerebral cuando se detecta el de la presión intracraneal. La diferencia arteria-vena a través del cerebro varía inversamente con el flujo sanguíneo cerebral y se le ha empleado para monitorizar indirectamente la perfusión cerebral.

Se repite, el EC es uno de los componentes del síndrome de IHA, y se manifiesta por estupor y coma. El electroencefalograma continuo permite identificar actividad convulsiva subclínica en el 45% de los pacientes.

Síndrome hepato-renal (SHR)

El SHR clasificado como tipo 4, complica a más de mitad de los casos de IHA, influyendo en su frecuencia, la causa que le originó. Desde luego su aparición en éste escenario, ensombrece más el ya de por sí gravísimo cuadro hepático, sobre todo cuando está ocasionado por acetaminofen, sin embargo también es reversible por medio del trasplante. Se piensa que su fisiopatología es similar al de los tipos 1 y 2 del SHR en pacientes con cirrosis, pero aún no existe certeza en ello, ya que el curso clínico, el pronóstico y las complicaciones son diferentes entre los pacientes con lesión hepática previa y los que cursan con IHA, en los que por cierto, se debe sospechar tan pronto como se empiezan a elevar los niveles séricos de creatinina.

En conclusión, el diagnóstico de la IHA, es básicamente clínico y de laboratorio. Sigue siendo objeto de controversia recurrir a la biopsia hepática. Quizá su única indicación sea la posibilidad de que coexista enfermedad metastásica, linfoma o un proceso infiltrante. Obviamente efectuarla por vía percutánea es imposible, ya que el peligro de la hemorragia es mayúsculo. De considerarse indispensable, debe

hacerse por vía transyugular. Se insiste: rara vez el estudio histopatológico, es de utilidad para hacer el diagnóstico.

El manejo de los enfermos con IHA, es multidisciplinario. En los últimos años se han hecho evidentes las bondades del trasplante de hígado; desgraciadamente esto no es una opción real en muchas partes del mundo. El hígado de los sobrevivientes espontáneos (sin trasplante ortotópico) habitualmente se recupera del todo.

Insuficiencia hepática crónica (IHC).

La IHC es consecuencia de muchas enfermedades crónicas del hígado, y su morbi-mortalidad es elevada. El término ***cirrosis*** (Gr. ***kírrhos*** = anaranjado-amarillo), se emplea para describir una patología progresiva, difusa, fibrosa y nodular que desorganiza a la totalidad de la arquitectura hepática normal. Estos cambios estructurales, al paso del tiempo, ocasionan los trastornos funcionales que integran al síndrome de IHC. Entre ellos se encuentran ictericia, HP, várices y hemorragia, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal (SHR), EH, síndrome hepato-pulmonar (SHP), hipertensión porto-pulmonar, infecciones bacterianas y el desarrollo de hepato carcinoma.

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos para ocasionar la lesión del tejido hepático, sin embargo finalmente todos convergen al patrón común que es un *estado permanente de reparación tisular*, lo que termina en fibrosis parenquimatosa. En la mayoría de los casos, se requiere de la destrucción de entre el 80% y el 90% del parénquima hepático, antes que la insuficiencia se haga evidente clínicamente, lo que demuestra, por un lado la gran reserva funcional de la glándula y por otro la evolución silenciosa de ésta enfermedad.

La lesión hepática se empieza a desencadenar cuando por alguna razón se agrede al parénquima, lo que ocasiona la infiltración de células inflamatorias, que genera un daño a los hepatocitos al que se le denomina "hepatitis". Cuando la agresión continúa, se ponen en acción muchos mecanismos que tienen como objetivo facilitar la reparación. Las zonas lesionadas son rodeadas por tejido cicatrizal debido al depósito excesivo de matriz extracelular, como consecuencia de la activación de los mecanismos fibrogénicos. Al paso del tiempo, esto lleva a la ***distorsión caótica*** de la arquitectura hepática, generando el cuadro histológico típico de la cirrosis.

De lo anterior se desprende que la ***fibrogénesis*** es el producto de un mecanismo en que existe la interacción de las células hepáticas, citoquinas, varias enzimas e inhibidores de las mismas, cofactores y moléculas de la matriz extracelular (MEC). Entre éstas últimas, se encuentran laminina, fibronectina, undulina, los tipos I, III, y IV de la colágena, polisacáridos, y sustancias como el ácido hialurónico. Las ***células estrelladas***, juegan un papel preponderante en la fibrosis hepática ya que son la fuente principal de colágena así como de varias moléculas de la MEC. En respuesta a la lesión crónica del hígado por el alcohol, los virus de las hepatitis, la colestasis, etc., los lipocitos se activan y transforman en células semejantes a los mió-fibroblastos que secretan mucha MEC. En condiciones normales, ésta es degradada por enzimas como la metalo proteinasa de la matriz, pero durante el proceso de la fibrogénesis, se producen **inhibidores tisulares** de la **metalo proteinasa**

como ITM-1 e ITM-2. De hecho la fibrosis se podría revertir si se eliminara el agente agresor y se repusiera el balance entra la síntesis y degradación de MEC; lógicamente ésta es un área muy interesante de investigación, porque si se pudiesen sintetizar las enzimas y con ello revertir la fibrosis, se tendrían a la mano agentes terapéuticos por demás interesantes.

Por otro lado, parece ser que las células de Ito, también juegan un papel importante en la génesis de la HP. Estos lipocitos tienen muchas ramas largas y proyecciones citoplasmáticas perisinusoidales e intersinusoidales que parecen ser similares las de los pericitos tisulares, es más, se contraen *in situ* en el sinusoides normal. Así mismo, se incrementa la activación de la maquinaria contráctil de éstas células estrelladas.

Pareciera ser que durante la agresión hepática, además del cambio del medio interno, se activan las alteraciones fenotípicas de las células de Ito, reorientando súbitamente la producción de sustancias vaso activas lo que lleva a un cambio en la resistencia intrahepática, aumentándose la síntesis de endotelina-1, generando un ambiente que lleva a la “endotelopatía” intrahepática (sinusoidal) aumentando la resistencia, lo que representa una de las características más tempranas y consistentes del daño hepático y la HP.

Las causas de la IHC son múltiples y por demás variadas. Las más comunes son las enfermedades alcohólica, y la grasa no alcohólica, las hepatitis C y B y la hemocromatosis. Existen muchas otras, aunque son menos frecuentes, entre las que se encuentran hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, enfermedades genéticas, sarcoidosis, enfermedad poliquística, esquistosomiasis, fibrosis portal idiopática, enfermedad veno-oclusiva y síndrome de Budd-Chiari. Sin olvidar desde luego, el variado “grupo de las cirrosis”, entre las que se incluyen las llamadas biliar primaria y secundaria, criptogénica, y la cardíaca.

Como ya se dijo, el inicio de la enfermedad pasa desapercibido, de hecho permanece silenciosa incluso por varios años y cuando se empieza a manifestar, el cuadro clínico es tan heterogéneo (astenia, anorexia, pérdida de masa muscular, fiebre) que el asunto pasa desapercibido hasta que, como sucede en muchas ocasiones, la primera manifestación sea la descompensación aguda. Es muy frecuente que el primer aviso sea la hemorragia gastro intestinal, ictericia, aumento del volumen abdominal, cambios en el estado mental, prurito, epistaxis, desnutrición y edema periférico. Más típicos de la enfermedad son la ginecomastia, atrofia testicular, hedor hepático, circulación colateral, cabeza de medusa, telangiectasias, esplenomegalia, y desde luego trastornos de conducta y personalidad por la EH.

Los exámenes de laboratorio se caracterizan por la alteración de las pruebas de función hepática (PFH) siendo típica, la prolongación del tiempo de protrombina, la disminución de la albúmina y la trombocitopenia así como la elevación de las amino-transferasas. Para poder determinar la causa del problema, es fundamental efectuar pruebas virales, genéticas y la búsqueda de problemas autoinmunes. Entre ellas deben incluirse el panel de hepatitis viral, hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro, ferritina, saturación de hierro, pruebas genéticas para detectar mutación del gene *HFE* de la hemocromatosis, detección de los niveles de $\alpha 1$ antitripsina y la deficiencia del fenotipo $\alpha 1$ antitripsina, ceruloplasmina sérica y

niveles de cobre urinario en 24 horas (enfermedad de Wilson), además de los perfiles de las inmunoglobulinas séricas. En los casos de hepatitis autoinmune, habrá que buscar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, y efectuar pruebas para detección de anticuerpos microsomales antihígado-riñón. De sospecharse cirrosis biliar primaria habrá que investigar a los anticuerpos antimitocondria.

La *biopsia hepática* se ha considerado como la prueba estándar de referencia para el diagnóstico y estadificación de la cirrosis, pero rara vez se requiere para el diagnóstico, reservándose su indicación sólo para aquellos casos en los que definitivamente las pruebas de laboratorio no sean concluyentes o en los que es indispensable para determinar el manejo, como podría ser un caso de hepatitis autoinmune ya que ésta se trata específicamente con inmunosupresores. En otras ocasiones es útil para distinguir a la esteato hepatitis del hígado graso de uno cirrótico, o para determinar el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis, u orientar sobre la necesidad de antivirales en los casos de las hepatitis crónicas B, C y A.

La toma, se puede efectuar por vía percutánea, transyugular, laparoscópica, transoperatoria o con aguja fina guiada por US o TAC, sin embargo no hay que olvidar el peligro de la hemorragia, por lo que habrá que sopesar los riesgos contra los beneficios. Tiene una precisión diagnóstica de entre el 80% y el 100%, dependiendo del número, el tamaño de las muestras histológicas, e incluso de quien la obtiene.

Los hallazgos típicos son la necrosis de las células hepáticas, la regeneración nodular de los hepatocitos y lógicamente, la obstrucción al flujo portal resultante de la fibrosis grave. Precisamente el tejido fibroso separa a las islas de células hepáticas, y la distribución de la colágena, permite clasificarla en micro y macronodular.

Una forma de conocer la gravedad de la IHC, es la aplicación de la llamada clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que se empleó originalmente para ubicar el riesgo de los pacientes que serían sometidos a derivación quirúrgica porto-sistémica. El 5 a 6 es clase A y significa enfermedad bien compensada; el 7 a 9 es clase B con compromiso funcional importante; el 10 a 15 es clase C para casos descompensados. A partir del empleo rutinario del trasplante hepático como tratamiento ideal de muchos de estos casos, se diseñó el llamado **modelo** para el **estadio final** de la **enfermedad hepática** (MEFEH), lo que permite otra clasificación de la gravedad del problema, y se basa en los valores totales de creatinina, bilirrubinas y tiempo de protrombina expresado como la proporción normalizada internacional. Originalmente la MEFEH se usó para poder predecir la mortalidad a tres meses, después de efectuar DIPST; actualmente se le emplea para la asignación de hígados para trasplante y va de 6 a 40 de acuerdo con el grado de IHC.

Síndrome hepato-renal (SHR).

Debido a la cirrosis, se incrementan las resistencias hepáticas al flujo portal, y aumenta como ya se señaló, la presión dentro de ese sistema, lo que ocasiona la circulación venosa colateral con el objeto de llegar a la circulación sistémica, *puenteando* al hígado. A medida que se incrementa la HP, se producen vaso-dilatadores locales, predominando el ácido nítrico, lo que ocasiona vaso-dilatación esplácnica

arterial. En los estadios iniciales es moderada y su efecto es mínimo sobre el volumen arterial, pudiéndose mantener dentro de límites normales gracias al incremento en el volumen plasmático y de la descarga cardíaca. Sin embargo al acentuarse, la vaso-dilatación se hace tan marcada, que el volumen arterial efectivo se abate considerablemente, con la consiguiente caída de la tensión arterial (TA), lo que a su vez desencadena un proceso homeostático en el que intervienen factores vaso-constrictores y antinatri-uréticos, ocasionando retención de líquidos y sodio, con la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de HAD, los que se vuelven necesarios para mantener la TA. La combinación de la HP y la vaso-dilatación arterial esplácnica alteran la presión capilar intestinal con aumento de su permeabilidad, lo que facilita el acúmulo de líquido dentro de la cavidad abdominal. A medida que pasa el tiempo, se compromete la excreción de agua libre y se ocasiona vaso-constricción renal, disminuyendo la perfusión y la VFG, con incremento de los niveles de creatinina, hiponatremia por dilución y finalmente SHR.

Hay que tener presente, que debido a la pérdida de masa muscular en los enfermos con cirrosis avanzada, los niveles normales de creatinina sérica, se encuentran entre 0.6 y 0.8 mg/dl, por lo que más de 1.4 mg/dl, ya debe considerarse como el reflejo de una importante disminución en la filtración glomerular.

Queda claro que el SHR se caracteriza por IR debida a *vaso constricción* de la circulación del riñón seguramente ocasionada por la pérdida del balance de los mediadores vaso activos como prostaglandinas, calcitreina, adenosina, leucotrienos, isoprostanos F-2 y endotelina. Desde el punto de vista fisiopatológico, se trata de una *falla funcional* ocasionada por pobre llenado de la circulación arterial renal. Se llega a presentar hasta en el 10% de los casos avanzados de cirrosis con ascitis importante.

En algunos enfermos se manifiesta por oliguria progresiva y un rápido incremento en los niveles de creatinina sérica, cuadro que se denomina SHR tipo 1, y no es raro que se dispare por la aparición de peritonitis bacteriana espontánea. En otros, la mayoría de los cuales cursan con ascitis refractaria, el aumento de la creatinina sérica es moderado y no progresa con el paso del tiempo; a ésta variedad se le llama SHR tipo 2. El pronóstico es malo, sobre todo el tipo 1. Para incluir a los pacientes en los tipos 1 y 2, sus riñones deben haber estado sanos antes de la IRA y la lesión ser ocasionada por vasoconstricción. Aquellos portadores de una enfermedad renal previa, aguda o crónica, no se acomodan en la definición tradicional del SHR, y se le llama tipo 3; el tipo 4 ya fue mencionado.

Síndrome hepato-pulmonar. (SHP)

El SHP, es una alteración pulmonar que se asocia con la IHC y se caracteriza, por un gradiente alveolo-arterial respirando aire ambiente, además de *dilatación* de la vasculatura pulmonar. Se considera que lo presentan entre el 5% y el 50% de los enfermos en espera de un trasplante hepático, y se le acepta en estos enfermos, como un elemento independiente de predicción de la mortalidad. Los pacientes cursan con disnea, platipnea (Gr. *platys* = ancho, plano) e incremento de la hipoxemia cuando pasan de la posición supina a la bipedestación (ortodeoxia), además presentan dedos en palillo de tambor, cianosis, baja saturación de oxígeno y claro datos de IHC.

El SHP tiene tres componentes, la lesión hepática, la lesión vascular y los defectos en la oxigenación, los que por cierto son los que establecen la urgencia del trasplante hepático para su tratamiento. El componente vascular incluye dilatación difusa o localizada de los capilares, y en menor proporción comunicaciones arterio-venosas pleurales y pulmonares. No es raro que en pacientes con ascitis, hidro tórax hepático, EPOC o alcoholismo, exista hipoxemia arterial, pero la del SHP es única en el sentido de que se basa en las medidas de la presión parcial de oxígeno con el paciente en una posición estándar, preferentemente sentado y en reposo. Invariablemente es muy baja (<60 mmHg).

El único hallazgo anatomopatológico, es la gran dilatación de los precapilares pulmonares y de los vasos capilares los que llegan a diámetros de entre 15 y 100 μm cuando en enfermo está en reposo. En la autopsia se demuestran un incremento absoluto de los vasos visualizados por medio de inyección, demostrándose también unas cuantas comunicaciones arterio-venosas en la pleura y el pulmón, llegándose a demostrar incluso algunas anastomosis porto-pulmonares.

Esta patología se consideraba hasta antes de la disponibilidad del trasplante hepático, como una curiosidad médica; actualmente a pesar de los hallazgos de autopsia, aun no es posible definir sus causas con claridad, pero es indudable que debe sospecharse en los enfermos con IHC que curan con desoxigenación arterial respirando aire del ambiente y con evidencia de puenteo pulmonar. El tratamiento específico es el trasplante hepático.

Carcinoma hepatocelular. (CHC)

Se trata de una enfermedad de distribución mundial predominando en pacientes con infección crónica por los virus de las hepatitis B (VHB) o C (VHC) entre los que, el riesgo se incrementa hasta 25 o 30 veces más que entre los que no tienen la infección. En estos casos, el hepatocito se daña por la respuesta inflamatoria inmune del huésped, seguida de la regeneración de las células hepáticas y el desarrollo de fibrosis y finalmente cirrosis. Afecta más a varones (2-4:1) dependiendo de la región geográfica, prevaleciendo en las zonas endémicas de infección por VHB, como es el área Asia-Pacífico. Es probable que la disparidad entre hombres y mujeres obedezca a características sociales como el abuso del alcohol y del tabaco, además de una mayor persistencia de VHB y VHC; sin embargo es curioso el hecho de que en ratas de experimentación, en las que se induce la lesión hepática químicamente, casi el 100% de los machos le padecen, lo que contrasta con el 30% de las hembras, a las cuales quizá las protegen los estrógenos.

Aunque con menor frecuencia, en los casos de cirrosis por otras causas también se presenta CHC, pero llama la atención que en la enfermedad de Wilson, sea excepcional.

Se recomienda el escrutinio anual de los enfermos con cirrosis, sobre todo los portadores de hepatitis B y C, así como los casos de cirrosis alcohólica, biliar primaria y la asociada a hemocromatosis genética, **antes** de que se diagnostique el tumor clínicamente. Esto se debe hacer ya sea por US u otros métodos de imagen, teniendo en cuenta, que, de diagnosticarse oportunamente, es una patología curable por medio de trasplante hepático, o en el caso de la identificación de lesiones

muy pequeñas, el manejo con ablación por medio de invasión mínima y radio frecuencia.

Enfermedad alcohólica del hígado. (EAH)

La susceptibilidad al alcohol es individual, lo que se explica por el pleomorfismo genético de los diversos mecanismos enzimáticos y metabólicos que modulan el metabolismo del etanol. Algunos de ellos, generan especies reactivas de oxígeno que son inductores muy potentes de la peroxidación de los lípidos, lo que por sí mismo causa muerte del hepatocito ya sea por necrosis o apoptosis. También se han encontrado niveles elevados de endotoxemia en pacientes con hepatitis alcohólica, lo que sucede probablemente por incremento en la permeabilidad intestinal. Las endotoxinas que son lipopolisacáridos, forman, al unirse con la proteína ligadora de lipopolisacáridos, un complejo que a su vez se une a la molécula CD14 de las cK lo que desencadena mecanismos de activación de las mismas, respondiendo de la única manera que lo saben hacer, es decir liberando citoquinas y generando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Entre el 80% y el 100% de pacientes que ingieren alcohol de manera crónica, presentan hígado graso, lesión que es reversible. Ésta anomalía se desencadena porque la asimilación del alcohol en el hígado, ocasiona varios problemas metabólicos entre los que se encuentra el incremento en la producción del di nucleótido de adenina-nicotinamida (DAN) con lo que se cambia el estado hepático de oxidación-reducción (redox). El procesamiento del alcohol, libera acetaldehído y el malondialdeído es uno de los productos finales de la peroxidación de los lípidos. Ambos compuestos se unen a las proteínas celulares y forman complejos de inclusión estables los que funcionan como *neo antígenos*; la respuesta inmunológica contra ellos varía entre los individuos, lo que puede explicar la susceptibilidad individual al alcohol. En muchos casos puede pasar desapercibida; sólo el 30% desarrollan fibrosis con o sin inflamación y de ellos entre el 10% y el 20% progresan a cirrosis. Se considera pues, que lo más probable sea que en la enfermedad alcohólica intervengan procesos no inmunológicos como el estrés oxidativo y la lesión por citoquinas, así como factores inmunológicos.

Morfológicamente, el daño se caracteriza por esteatosis, esteato-hepatitis con infiltrados mixtos y de polimorfo nucleares, abombamiento de los hepatocitos, cuerpos intracitoplasmáticos de Mallory (1898-1942) y fibrosis de distribución perivenular, perisinusoidal y pericelular. La esteatosis es macrovesicular, siendo más prominente en las regiones centrolobulillares. Los hepatocitos se aprecian hinchados y con mega mitocondrias. Los cuerpos de Mallory son depósitos eosinofílicos que semejan cuerdas, intracelulares, y están formados por filamentos intermedios de cito esqueleto y ubiquitina, por lo que precisamente pueden ser resaltados con inmunotinciones de ubiquitina. Estos cuerpos están rodeados de infiltrados de polimorfo nucleares, pero también se identifican infiltrados de linfocitos. La fibrosis se resalta mejor con tinciones de reticulina y tricromo, presentando una muy típica distribución aracnoide que se distribuye de inicio, en los casos serios, en las regiones centro-lobulillares con oclusión de la vena central. Inicialmente los trayectos portales no están comprometidos, pero la fibrosis puede

progresar con puentes centro-centrales o centro-portales lo que lleva a la cirrosis en entre el 18% y el 20%. El manejo obvio es la abstinencia, quizá los esteroides y actualmente parece dar algún resultado la inhibición del TBF- α .

Enfermedad grasa no alcohólica del hígado. (EGNAH)

La EGNAH, es una enfermedad de nuestros tiempos, y ciertamente es de preocupar ya que una vez que se presenta, entre el 30% y el 40% de los pacientes fallecen por ella en un periodo de 10 años, lo que es semejante o quizá peor que los portadores de cirrosis por hepatitis C. Además de ser considerada como la principal causa de cirrosis criptogénica, se asocia a falla hepática subaguda, progresa a hepato carcinoma y para colmo ¡recurrir después de trasplante hepático!

Por definición, la EGNAH, **no está** relacionada con el consumo de alcohol, sin embargo su peculiar apellido negativo de “no alcohólica”, significa que *comparte similitudes histológicas* con las lesiones por etanol, las que van desde la esteatosis simple y la esteato hepatitis no alcohólica (EHNA), hasta la cirrosis en la cual ya es menos evidente el acúmulo de grasa.

Hasta la fecha aún existen dudas sobre la fisiopatología de ésta enfermedad endémica, pero hay evidencia de que intervienen mecanismos extra e intrahepáticos.

Los **mecanismos extrahepáticos** en la EGNAH, se han considerado desde siempre y de ahí la nomenclatura aún antes a 1980, cuando aún no se le consideraba como una entidad clínica por si misma, y la cual, a lo largo de su breve historia, ha recibido nombres diversos como hepatitis grasa del hígado, enfermedad no alcohólica de Laënnec (1781-1826) y hepatitis diabética. El padecimiento ha saltado a la arena clínica con la epidemia de obesos y portadores de diabetes mellitus tipo 2.

La obesidad se define empleando el índice de Quételet (1796-1874), actualmente más conocido como *índice de masa corporal* (IMC), que es la relación del peso en kilos dividido por la altura en metros cuadrados. El hombre promedio (calificativo también acuñado por Quételet) tiene un índice entre 18.50 kg/m² y 24.49 kg/m². De 25.0 kg/m² a 29.9 kg/m² se considera sobre peso y obesidad por arriba de 30 kg/m². Actualmente hay 1.7 **billones** de seres humanos con sobre peso y unos 310 millones de obesos; el 10% de la población infantil mundial padece sobre peso u obesidad.

El incremento de la *masa grasa* (MG) es un factor fisiopatológico indiscutible de la EHNA, que es la forma previa, antes de progresar a la cirrosis, la cual es sin duda la manifestación más grave de la EGNAH. El adipocito, ha sido considerado como un órgano endócrino que puede secretar varias proteínas denominadas “*adipoquinas*”, capaces de tener distintos efectos locales, periféricos y hepáticos en la respuesta de fase aguda, homeostasis, sistema de inmunidad innata, regulación de la vasculatura, metabolismo de las lipoproteínas y matriz extracelular. En la expansión de la MG, y su diferenciación, los lipocitos producen varias citoquinas, entre las que se incluyen leptina (con un posible efecto fibrogénico), FNT- α , angio-tensinógeno y ácidos grasos libres (AGL).

La disminución de la adiponectina, que es una citoquina metabólica importante, se considera como premonitoria de la aparición de diabetes mellitus tipo 2. Por otro lado, sus niveles elevados en sangre, mejoran la sensibilidad a la insulina

aumentando la oxidación de los ácidos grasos vía la AMF-quinasa, además de suprimir la gluconeogénesis.

Es evidente que la masa grasa en exceso, se convierte en un órgano endócrino y paracrino muy relacionado con la EGNAH, siendo un factor importante en la fisiopatología de la enfermedad, la que resulta sin duda del diálogo anormal entre el tejido adiposo y el hígado.

La *distribución* de la grasa también es importante, resaltándose que hay diferencias relevantes entre la visceral con la de otros sitios de depósito, particularmente en lo que respecta a secreción de adipocinas.

Se han encontrado más casos de EHNA asociados a obesidad central con aumento de la lipólisis visceral e incremento del aporte de AGL al hígado. La principal fuente de grasa hepática, son los acúmulos de grasa de la parte superior del cuerpo y en el tejido no esplácnico subcutáneo, en contraste con los ácidos grasos de la dieta y la lipo génesis de novo que solo contribuyen con un tercio. Hay que tener en cuenta que aún un paciente delgado, puede cursar con obesidad central, lo que podría explicar la existencia del subgrupo de sujetos resistentes a la insulina, en los cuales los genes pueden jugar algún papel. El elemento de predicción para esteatosis hepática, la gravedad de las lesiones del hígado e incluso, lamentablemente de la mortalidad hospitalaria en pacientes con cirrosis, es la *grasa visceral*, más que la total. Precisamente, eso explica porque la remoción quirúrgica de grasa visceral (epiplón mayor) mejora mucho más a la esteatosis, que la de la grasa subcutánea abdominal (lipo succión). Todo esto cobra cada día más importancia, ante la evidencia de la correlación entre la gravedad histológica de la EGNAH y los componentes del síndrome metabólico (SM).

El SM, comprende varias características, entre las que se encuentran, obesidad visceral, hipertensión arterial, dislipidemia y compromiso de la tolerancia a la glucosa. Ésta constelación de problemas, es sinónima con las del *síndrome de resistencia a la insulina* (SRI), por lo que se considera que éste en un mejor calificativo, ya que el nexo primario entre los componentes del síndrome metabólico es precisamente esa resistencia. La insulina es una hormona anabólica cuya principal acción es facilitar la toma de glucosa por los miocitos de los músculos esquelético y cardíaco y claro por los hepatocitos y adipocitos. También regula la lipólisis y la producción hepática de glucosa.

La *resistencia a la insulina* se puede definir como una respuesta disminuida a sus niveles circulantes normales en los órganos blancos, es decir se trata de un auténtico estado de abatimiento de la sensibilidad a ella, lo que puede estar determinado por defectos genéticos o problemas adquiridos. Normalmente, los niveles elevados de glucosa estimulan a las células β del páncreas para que incrementen la producción de insulina y disminuyan la producción de glucagon; con ello se suprime la producción hepática de glucosa, despertándose un incremento en la captación de la glucosa por los músculos, el hígado y los adipocitos. En los estados de resistencia a la insulina, se presenta una alteración funcional de las células β , lo que se manifiesta por una pérdida de la primera fase de la secreción o por una falta en la liberación inmediata de insulina como respuesta a la carga de glucosa. Ésta deficiencia en la secreción aguda de insulina, lleva a la hiperglicemia posprandial y para corregir el exceso de

glucosa, se recurre a una respuesta exagerada en la segunda fase se la secreción de la insulina. Ésta hiperinsulinemia crónica, altera la regulación de los receptores a insulina, y por ende compromete la acción de la hormona.

El complejo de receptores de insulina (RI) es una estructura conformada por 2 subunidades α y dos subunidades β . La resistencia a la insulina puede ser determinada genéticamente. La mala señalización llega a darse por mutaciones en los genes que codifican a los RI y a todas las moléculas que les siguen.

Los defectos de la captación de la glucosa por la célula obedecen a problemas de señalización intracelular. Entre los factores adquiridos, implicados en la alteración de la señalización de la insulina, en sujetos con obesidad y diabetes tipo 2, se incluyen hiperinsulinemia, hiperglicemia, factor de necrosis tumoral, AGL, ceramida (unidad básica de los esfingo-lípidos), y el factor nuclear B (FN- B).

Todavía no se tienen los elementos para entender todo el proceso intracelular, pero en cuanto se logre, indiscutiblemente se tendrán nuevas alternativas de manejo para la EGNAH.

El *crecimiento bacteriano*, es otro mecanismo probablemente predisponente para desarrollar esteatosis, mediante el incremento del estrés oxidativo ocasionado por el aumento en la producción endógena de etanol, y por medio de la liberación de lipo polisacáridos la activación directa de las multicidades citoquinas inflamatorias y/o los macrófagos,

Entre los *mecanismos intrahepáticos*, se considera la resistencia al incremento de la captación de glucosa. Ésta captación debe darse normalmente con la presencia de las cifras normales de insulina, con lo que se logra habitualmente, que la glucosa entre rápidamente a los músculos y disminuya la lipólisis. La falla, obliga al hiperinsulinismo lo que resulta en el incremento de los AGL que llegan al hígado. Existe además cierta paradoja en relación a la resistencia hepática a la insulina, en el sentido de que si bien el hepatocito mantiene normal el metabolismo lípido, no conserva normal el de la glucosa. La esteatosis ocasionada por el incremento de la glucosa y de los AGL, puede a su vez ser ocasionada por disminución de la oxidación hepática de AGL, aumento de novo de la lipo génesis hepática o disminución de la exportación de lípidos hepáticos. En fin, todo parece indicar que a pesar del incremento en la oxidación de AGL, la esteatosis hepática, es la consecuencia del incremento en la lipo génesis y del aumento en la exportación de lípidos.

La insulina también puede lesionar al hígado, directa e indirectamente. Cuando se añade a las soluciones de diálisis peritoneal, llega a ocasionar esteatosis hepática superficial pero además en ocasiones, se identifican lesiones francas de EHNA. Por otro lado, parece ser que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tiene un efecto pro fibrogénico al estimular algún factor de crecimiento de tejido conectivo especialmente en presencia de hiperglicemia, lo que podría explicar por qué tienen peor pronóstico los enfermos con EGNAH y este tipo de diabetes.

La esteatosis hepática en general tiene un curso benigno, sin embargo no es una lesión inerte. Al existir activación de las células estelares, estimulación de proteínas apoptósicas y sobre regulación de la proteína-2, existe respectivamente el peligro potencial de la aparición de fibrosis, muerte celular y deficiencia de ATF intracelular.

En la EHNA, los típicos hallazgos histológicos, son la combinación de esteatosis, infiltración mixta de células mono y polimorfo nucleares, abalonamiento de hepatocitos, focos de necrosis y algunos de fibrosis, pero no siempre están presentes. los cuerpos de Mallory. Actualmente algunos de estos pacientes se consideran candidatos para ser manejados con algún procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la obesidad.

Microscópicamente, la EGNAH es *indistinguible* de la ocasionada por alcohol. Se encuentra esteatosis, infiltrado mixto de células inflamatorias, y abombamiento de los hepatocitos de los cuales el 5% contienen grasa, excepto en los casos de cirrosis avanzada. Los glóbulos grasos suelen ser pequeños pero macrovesiculares. En la esteatosis, la grasa se aprecia como una lesión blanda sin inflamación; en la EGNAH se encuentra inflamación, fibrosis o ambas, además de esteatosis. Los infiltrados de los leucocitos polimorfo nucleares son idénticos al de la hepatitis alcohólica, se insiste que el abalonamiento del hepatocito es uno de los datos típicos. Se llegan a encontrar cuerpos de Mallory, núcleos de glucógeno y necrosis. La inflamación y la fibrosis perivenular son más graves y se han encontrado casos en los que predominan de lesiones periportales. En los niños se llegan a hallar algunas variantes, como que el infiltrado inflamatorio sea más mono nuclear, con inflamación periportal; sin embargo, algunos adultos tienen lesiones muy semejantes a las de los niños y viceversa. Las mitocondrias con inclusiones hepato celulares para cristalininas, llegan a ser gigantes (mega-mitocondrias).

La *enfermedad hepática aguda del embarazo* (EHAE) es rara. Se caracteriza por esteatosis microvesicular, asociada a disfunción mitocondrial. Se presenta en 1 de cada 10,000 embarazos y es posible que esté relacionada a mutaciones heredadas que causan una deficiencia de la 3-hidroacetil coenzima A, una deshidrogenasa de cadena larga que se comporta como enzima beta-oxidativa de los ácidos grasos. Cuando una madre es heterocigota a la enzima, y el feto es homocigoto a la mutación, éste es incapaz de metabolizar los ácidos grasos de cadena larga, por lo que estos, además de acumularse en el feto, se “derraman”, a través de la placenta, hacia la circulación materna, lo que a su vez ocasiona acúmulo de los metabolitos de los ácidos grasos que son hepato tóxicos.

Generalmente se manifiesta en el tercer trimestre y ocasionalmente después del parto. Es más común en primíparas, mujeres con embarazo gemelar y en enfermas con preeclampsia.

No es raro que las pacientes tengan alterada la conciencia y EH. Las biopsias hepáticas revelan dentro de los hepatocitos, microesteatosis intracitoplasmática (citoplasma espumoso), y preservación de la anatomía del hígado con algunas células inflamatorias y/o necróticas. Habitualmente no hay depósitos sinusoidales de fibrina, los que sí lo están en la preeclampsia y la eclampsia. La EHAE se distingue de la hepatitis viral aguda y grave, porque los niveles de la amino-transferasa rara vez exceden las 1000U/L y desde luego histológicamente la inflamación y la necrosis son mínimas, a diferencia de lo que sucede con las hepatitis virales. Algunas veces es difícil diferenciarles de los casos de síndrome “HELLP” (hemólisis, alteración importante de las pruebas de función hepática y plaquetopenia) y de la preeclampsia o la eclampsia con coagulación intravascular diseminada. El tratamiento es acelerar

el nacimiento del bebé, lo que a veces por las alteraciones funcionales hepáticas, no es tan simple. Tiende a recurrir en el 25% de los embarazos subsecuentes.

Las hepatitis.

“No se sabe de algún virus que sea bueno; se ha dicho que un virus es una mala noticia envuelta en una proteína”

Medawar P (1915-1987) Premio Nobel 1960

Las inflamaciones del hígado, se presentan mayoritariamente por infecciones virales (L. **virus** = veneno), pero también pueden ser el resultado de cuestiones autoinmunes (hepatitis autoinmune) que atacan a los hepatocitos del propio enfermo, o de diversas etiologías como las complicaciones de enfermedades sistémicas, o la acción de drogas, alcohol, sustancias químicas y toxinas ambientales.

Las hepatitis de origen viral *no A-E* son una manifestación de infecciones virales sistémicas, como fiebre amarilla, Epstein-Barr, herpes simple, sarampión, paperas, varicela, rubéola, Coxsackie, adenovirus y citomegalovirus.

Las infecciones virales que por lo menos de inicio sólo afectan al hígado, son las más comunes en el mundo y son ocasionadas por virus *hepatotropos* denominados en conjunto y orden alfabético como *hepatitis A-E*. De este grupo, el virus de la hepatitis A y el de la hepatitis E en términos generales ocasionan una enfermedad autolimitada aunque entre el 1% y el 2% pueden generar casos de hepatitis fulminante. El agente delta o virus de la hepatitis D, puede ocasionar co-infección con el de la hepatitis B, pero parece tener poca autonomía para causar daño por sí mismo. Los virus B y C son los más importantes ya que además de ocasionar infecciones agudas, se llegan a complicar con lesiones crónicas persistentes, las que pueden pasar asintomáticas por años o llegan a evolucionar a cirrosis, IHC y CHC, siendo esto último por demás relevante dado que éstas infecciones son tan frecuentes, que actualmente se consideran como las que ocasionan más casos de carcinoma en el mundo.

La característica común a todas las hepatitis virales (HV) es la inflamación difusa. Hasta el momento, aún no es posible determinar con precisión los mecanismos con que se lesionan los hepatocitos, sin embargo se sabe que en la mayoría de los casos intervienen mecanismos en el que participan procesos celulares inmunes antígeno y no antígeno específicos. De acuerdo a su mecanismo de acción, estos virus se pueden calificar como citopáticos (que permiten o se caracterizan por cambios patológicos de la célula) y no citopáticos. Los principales hepato-virus pertenecen a una sola familia y son VHA, VHB, VHC, VHD y VHE.

La *hepatitis A* es ocasionada por el *VHA*, un virus pequeño ARN, clasificado como picorna-virus, que tiene un tropismo exclusivo por el hígado. Se transmite por comida contaminada, contacto con fluidos corporales, particularmente las heces (vía oro-fecal) e incluso se ha mencionado su transmisión por sangre contaminada. El virus se replica en el hígado, y de ahí las partículas virales resistentes a la acción de las enzimas, se transportan por medio de la bilis al intestino antes de ser excretados en las heces. Los *viriones* (partículas virales, Dane) se encuentran en las

heces desde una a dos semanas antes de la manifestación clínica de la enfermedad y por lo menos una semana después de su inicio, de tal manera que durante todo ese periodo, el sujeto es altamente contagioso. No es raro que se den brotes explosivos, como no lo es que haya muchos casos asintomáticos con lo que el problema se puede seguir diseminando.

A pesar de que en general, la evolución es benigna, año con año se reportan decesos por su causa, habitualmente por IHA, siendo más vulnerables las personas mayores, de tal manera que los casos fatales son de menos del 1% en niños, pero en mayores de 50 años, lo son del 2.5%. Esto se podría explicar por la coexistencia de otras condiciones co-mórbidas, como declinación de la función inmune y menor capacidad de regeneración hepática.

Actualmente es posible detectar, por medio de pruebas serológicas de IgM, a los anticuerpos contra las proteínas del capsid (L. *capsa* = caja) de VHA entre 5 y 10 días después del inicio de los síntomas, los que habitualmente desaparecen seis meses después. También se produce IgG sérica antiVHA, con lo que se tiene una protección subsecuente.

La *hepatitis B*, es un problema de salud extremadamente serio, considerándose que existen en el mundo entre 350 y 400 millones infectados por el VHB, de los que entre el 15% y el 40% están en riesgo de presentar cirrosis, IHC y/o carcinoma hepatocelular (CHC). Se trata de un virus envuelto ADN que pertenece a la familia de los virus Hepadnaviridae; se transmite por vía percutánea, sexual y perinatal, ocasionando cada año, hasta un millón de muertos mundialmente.

Las proteínas virales “importantes”, son el llamado antígeno B de superficie (AgBs) que es una proteína de cubierta; el antígeno central (c) de la hepatitis B (AgcHB) como se denomina a un capsid nuclear con una proteína central, y el llamado antígeno de de la hepatitis B (AgeHB), que es una proteína soluble del capsid nuclear.

El AgBS sérico es un marcador sérico de *infección* por VHB y los anticuerpos contra el AgBs, indican recuperación. AgeHB es un marcador sérico de *replicación viral*, y se acompaña de niveles séricos del ADN del VHB de 100,000 a un millón de UI por ml o más. El VHB sobrevive por una estrategia de replicación retroviral (inscripción reversa de ARN a ADN); la erradicación de la infección se hace difícil porque en el núcleo del hepatocito se establece un *ADN estable y duradero* que se integra al genoma del huésped.

La progresión de la forma aguda a la crónica, depende de la edad en que se adquirió el virus. Si ésta se da en el periodo prenatal, el sistema inmune no reconoce la diferencia entre el huésped y el virus, ocasionándose un alto nivel de tolerancia inmunológica, por lo que obviamente no se genera la respuesta inmune contra las proteínas de la membrana de VHB que son las que se asocian con la infección aguda; el resultado es una infección crónica, que de hecho hasta en el 90% de los casos, dura de por vida. En la infección adquirida durante la adolescencia o la edad adulta temprana, habitualmente la transmisión se da por actividad sexual, la inyección de drogas o por exposición ocupacional (personal de salud). En los pacientes inmunocompetentes, por parte de los hepatocitos, se produce una inmediata y enérgica respuesta a las proteínas “extrañas” del VHB, lo que genera

el cuadro de hepatitis aguda, la cual en el 99% de los casos resulta en eliminación de la infección.

La *inmunotolerancia* establecida en el periodo prenatal, a pesar de ser trascendente y para toda la vida, *no es absoluta*, llegándose a ocasionar lesión hepática que incrementa hasta en un 40% el riesgo de muerte en los varones por la infección, aunque en menor proporción en mujeres. Durante las etapas iniciales de la vida en estos individuos con inmunotolerancia, a pesar de existir una altísima replicación del VHB, no existe lesión hepática; al paso de los años empieza a caer esta aceptación y se da paso en las décadas finales de la vida, a un *estado de intersticio* en el que se presenta enfermedad hepática activa. Éstas fases, lo que hacen es reflejar las etapas de tolerancia temprana e infección crónica tardía, sin embargo no explica el porque en algunos enfermos en etapa de tolerancia existe lesión hepática y fibrosis, ni tampoco esclarecen los periodos de “respiro” o tranquilidad en casos con francas lesiones necro-inflamatorias, en los estadios tardíos de la infección por VHB.

El estatus de AgeHB permite distinguir también dos categorías de la infección crónica por VHB. La infección por VHB crónica con AgeHB se acompaña de una gran replicación del VHB, con sero conversión espontánea de AgeHB positiva, a una infección positiva con anticuerpo anti-HBe, lo que coincide con una reducción en la replicación de VHB y en consecuencia mejoría clínica. Existe una proporción de casos con la infección crónica por VHB, AgeHB-negativa, en los cuales se reduce la síntesis de AgeHB por una mutación genética. Los pacientes con infección crónica por HB, AgeHB negativos, tienden más a la progresión del daño hepático con fluctuaciones en la actividad de la alanina-aminotransferasa (AAT) con niveles más bajos de ADN del virus HB, que los que tienen la infección y son reactivos a AgeHB.

Se reconocen ocho genotipos (A-H) del VHB, y cada uno de ellos tiene un pronóstico distinto, sin embargo las diferencias no intervienen en el pronóstico general ni modifican el tratamiento probable.

El progreso de la enfermedad hepática en las infecciones por VHB se fomenta por la replicación viral, lo que se refleja por la presencia de ADN del VHB. Se considera como un portador inactivo, a quien tiene títulos por debajo de 1000 UI por mililitro y niveles normales de AAT, y por ello tiene pocas posibilidades de progresar clínicamente, es decir se trata de un sujeto con riesgo bajo, aunque desde luego puede haber reactivación espontánea o ser consecuencia de la administración de inmunosupresores. En los casos congénitos, todo dependerá de los niveles persistentes de ADN del VHB que se mantengan al paso de los años.

En resumen, la mayoría de individuos contagiados, pasan a una fase inactiva, con normalización de la AAT, bajando del ADN del VHB por debajo de 200 UI/ml. Algunos se sero convierten hacia anti-HBe.

Como se dijo, la mayoría de las personas pasan a la fase inactiva de la HB, con poco riesgo de desarrollar cirrosis o CHC, pero otros pueden revertirse hacia un estado AgeHB positivo, con una reactivación de la hepatitis, o presentar reactivaciones repetidas de hepatitis crónica con estados AgeHB negativos anti HBe positivo, con lo que se regresa a una fase inactivo-reactiva; obviamente estos son los que tienen más riesgo de desencadenar cirrosis o CHC.

De lo anterior, se desprende que el VHB ocasiona daño mediante una respuesta inmune contra las células hepáticas infectadas por un virus que habitualmente **no** es citotóxico. La infección de larga duración está íntimamente relacionada con el CHC, siguiendo la secuencia *estado de portador-hepatitis crónica-cirrosis* antes de que se presente la neoplasia, la cual tarda en aparecer unos 30 años y entre cuyas células tumorales se puede identificar al VHB. La co-infección con VHC aumenta el riesgo de cirrosis y de CHC, y la participación del VHD también incrementa el riesgo de cirrosis.

Hoy día, se encuentran otras infecciones asociadas a las del VHB, particularmente la ocasionada por VIH y por VHC. Ésta doble infección viral puede modificar su epidemiología, incluyendo su historia natural y la aparición de complicaciones por la enfermedad; lógicamente la dualidad etiológica también obliga a modificaciones en los esquemas de tratamiento.

Actualmente se cuenta con algunos medicamentos para su manejo entre los que se incluyen interferón alfa, lamivudina, adefovir y entecavir, los que disminuyen la replicación viral y reducen la inflamación y la fibrosis. También se cuenta con una vacuna efectiva.

La *hepatitis C* (HC) es una infección, a menudo asintomática que se identificó al inicio de los años 90 del siglo pasado. Se calcula que entre el 20% y el 25% de los afectados, desarrollaran cirrosis o CHC 20 años después del contagio.

El VHC, es un virus ARN pequeño de la familia Flaviviridae y los virus más cercanos a él, son los causantes de hepatitis G, fiebre amarilla y dengue. Se considera que en el mundo hay alrededor de 170 millones de sujetos infectados. Se transmite por vía parenteral y por medio de la transfusión de sangre o sus productos (se debe buscar en todos los que la recibieron antes de 1992), y aunque actualmente la vía más común es a través de las agujas de los drogadictos, se debe considerar en pacientes mayores que recibieron inyecciones antes de que se contara con las agujas desechables. El 65% de los casos se presentan en sujetos entre los 30 y los 49 años de edad, predominando discretamente en varones. Hoy día, con el escrutinio adecuado de los productos hemáticos, el riesgo de adquirir la infección es de 0.001% por unidad de sangre transfundida, sin embargo es elevado entre drogadictos. Se reconoce la transmisión materno-fetal, pero es rara y a menudo esta asociada a co-infección materna con HIV-1. La infección por VHC ocasiona el 40% de la enfermedad hepática crónica y es la principal indicación para trasplante hepático ortotópico.

Los hepatocitos y probablemente los linfocitos, son los blancos preferidos del VHC. La replicación viral es robusta y se piensa que se llegan a producir hasta 10 trillones de partículas Dane (viriones) por día, aún en la fase crónica. Se conocen 6 genotipos y muchos subtipos. En la mayoría de las personas infectadas persiste la viremia acompañada de inflamación hepática y fibrosis. La presencia de linfocitos en el parénquima hepático, probablemente refleje el daño ocasionado por una reacción inmune.

El diagnóstico, más que por los síntomas, se efectúa con la detección de la AAT, cuyos niveles en vez de regresar a la normalidad a los seis meses, como acontece cuando la hepatitis aguda remite, no sucede en el 50% de los casos de

ésta *hepatitis no-A no-B*, por lo que continúan con niveles altos de AAT hasta por varios años después de la exposición. Se conoce su evolución a la cronicidad y la aparición de diversos grados de inflamación portal y fibrosis. Lógicamente, por medio de la identificación del *ácido nucleico viral*, ha sido posible precisar con más exactitud la frecuencia de los casos que evolucionan a la cronicidad, ubicándose alarmantemente en el entre 75% y 85%, aún en individuos cuyas cifras de AAT aparentemente regresaron a lo normal. Ocasionalmente se presentan casos de hepatitis fulminante. Sin embargo realmente ha sido difícil establecer con precisión los estadios de la evolución del padecimiento. Una vez que se establece la cirrosis, el riesgo de evolucionar a CHC es de 1% a 4% por año; además la neoplasia puede darse ocasionalmente sin cirrosis previa.

En contadas ocasiones, cursa con manifestaciones extrahepáticas debidas a complejos autoinmunes, como es la porfiria cutánea tarda.

Ahora se sabe que entre 9% y el 30% de los pacientes AgBs-positivos también son sero positivos a VHC, lo que no es raro porque ambas se transmiten por vía parenteral; en zonas endémicas la coexistencia es de hasta el 50%. En éste grupo, el 44% presenta cirrosis, contra el 21% de los casos individuales. Además, la prevalencia de CHC es cuatro veces mayor, por lo que no cabe la menor duda del sinergismo entre el VHB y el VHC.

Irónicamente, la HVC se puede tratar exitosamente con interferón alfa, ribavirina, interferón pegilado, boceprevir, telaprevir, silibinina, etc., pero a la fecha sólo una minoría de los infectados ha sido atendida oportunamente.

En los pacientes con SIDA, los interferones no obtienen buena respuesta ya que se encuentra deprimido el sistema inmune con una cuenta baja de CD4, por ello deben ser manejados con un esquema de terapia antiretroviral *altamente activa*. En algunos enfermos co-infectados, la enfermedad por VIH está estable, pero tienen una marcada morbimortalidad por su hepatitis C.

La principal indicación de trasplantes hepáticos en el mundo son las consecuencias devastadoras de la infección por VHC, sin embargo en casi universal la recurrencia histológica y serológica de la enfermedad después del procedimiento; la muerte y la falla de alo injerto es más común, cuando se compara con un grupo VHC negativo. No bastando con eso, la historia natural de la enfermedad se acelera, apareciendo cirrosis en el 10%-25% de los enfermos entre los 5 y 10 años después del trasplante. Una vez que se presenta la cirrosis, más del 40% de ellos presentan descompensación hepática en el primer año y menos del 50% sobre viven un año después de la misma.

En conclusión, el punto final a la hepatitis C depende de la proporción en que el hígado se recupera espontáneamente de la infección aguda y del impacto de la viremia persistente en los pacientes que no se recuperan. La viremia persistente se asocia a necro-inflamación hepática, lo que induce a la fibrosis cuya progresión está determinada, hasta cierto punto, por factores externos como la ingesta de alcohol, inmunosupresión y edad avanzada. La fibrosis genera la cirrosis que en algunos casos se manifiesta clínicamente como IHC o CHC.

La *hepatitis D* es ocasionada por un virus ARN *defectuoso*, ya que requiere de la asistencia del VHB para unirse y distribuirse. Es el patógeno humano más pequeño,

el genoma del VHD mide sólo 1.7 kb. Requiere de un virus que lo asista para poderse replicar y extenderse y para ello le viene bien el VHB, él que por si mismo es muy dañino al ser humano. Por ello la infección siempre se da en pacientes que tienen AgBs en suero; si se estima que el 5% de ellos también están infectados por VHD, es obviamente posible que haya entre 15 y 20 millones de casos en el mundo. La transmisión del VHD es idéntica a la del VHB, y de controlarse ésta última, se controlaría también la del VHD.

En general la evolución de la HD crónica es más grave que las otras formas de hepatitis viral y el 70% de los infectados desarrolla cirrosis. El VHD (delta) se parece a los viroides de las plantas pero éste codifica el antígeno de la hepatitis D (AgHD), y su cubierta de proteína, proporcionada por el VHB tiene AgBs. Existen dos modalidades de la infección por VHD. La coinfección, es una infección aguda ocasionada simultáneamente por VHB y VHD que rara vez progresa a la cronicidad. La otra modalidad es la súper infección con VHD en pacientes ya conocidos por padecer una HB crónica. Clínicamente puede presentarse de varias formas, tales como hepatitis fulminante, enfermedad rápidamente progresiva o incluso seguir un curso subclínico. Una característica de la HD crónica activa, es la persistencia de la AAT elevada lo que refleja de la replicación persistente del VHD.

Aún se desconoce del todo su patogénesis; la mayoría de los investigadores consideran que la inflamación hepática es ocasionada por mecanismos inmunes puestos en marcha posiblemente como una respuesta a la presencia de los dos virus. Lo que sí parece ser un hecho definitivo, es que la habilidad del VHD para causar necrosis está determinada por la expresión del VHB, situación demostrada en los pacientes trasplantados, en los cuales la infección por VHD hace daño al injerto, sólo si el enfermo se re infecta con VHB.

Los mejores marcadores para la infección son el antígeno con el VHD (AgHD), el anticuerpo contra él (anti-VHD), el ARN del VHD y la tinción inmunohistoquímica del AgHD en los hepatocitos.

Hasta el momento no hay tratamiento efectivo.

La *hepatitis E* (HE) es ocasionada por un virus ARN del género *Hepevirus*. Se reconocen dos especies virales, una en los mamíferos que es el causante de la enfermedad aguda en el humano y del cual el cerdo es un reservorio importante, y otra aviar. El de los mamíferos, tiene cuatro genotipos, de los cuales el 1 es el responsable de casos esporádicos y de los brotes epidémicos; el genotipo 2 se ha aislado en México; los genotipos 3 y 4 predominan en cerdos (aunque en ellos son apatogénicos), pero se han reportado casos humanos en diferentes partes del mundo. Se transmite por la ruta oro-fecal y desde luego es un problema de salud pública en países pobres, pero igualmente se encuentran casos "autócronos" (adquiridos localmente) en los muy desarrollados. Pudiera ser que también se puede transmitir por vía parenteral.

En las zonas endémicas, la sero prevalencia es elevada (15%-60%), y muchos de los brotes que se han achacado a VHA, en realidad han sido ocasionados por VHE. Los cuadros son de una hepatitis icterica habitualmente autolimitada pero que en el 1% de los casos llega a ser mortal, como ha sucedido recientemente en Uganda y el sur del Sudan. En las mujeres embarazadas la enfermedad es más grave y entre ellas la mortalidad llega a ser del 20%.

El ARN del VHE se detecta en la sangre y las heces casi de inmediato antes del inicio de los síntomas, pero muchos casos son asintomáticos. Las lesiones hepáticas son muy semejantes a las de otros casos de hepatitis, es decir, alteraciones lobulares, con distorsión de la estructura reticular, espacios portales con infiltrado inflamatorio mixto con polimorfo nucleares y linfocitos, además de colangiolititis. Los casos de cirrosis son indistinguibles microscópicamente de las demás.

El diagnóstico rutinario se hace por medio de serología y técnicas de amplificación de AN. Se detecta IgM al inicio de la enfermedad, IgG alcanza sus niveles máximos casi de inmediato, y persisten elevados durante varios años. Las partículas virales se pueden ver con el microscopio electrónico.

El manejo es de soporte; está en proceso el desarrollo de alguna vacuna.

De todo lo anterior, se concluye que con los recursos actuales de *diagnóstico molecular*, se puede determinar la etiología específica de hasta en el 95% de los casos de hepatitis crónica. Sin embargo una pequeña proporción (4.9%) aún escapa a la identificación de la causa, y se les incluyen en el grupo de las *hepatitis criptogénicas*. Es interesante el hecho de que hasta la mitad de ellos tienen el antecedente de haber recibido transfusiones sanguíneas, lo que sugiere un origen viral, que se refuerza con el hecho de que en algunos pacientes con hepatitis crónica no A-C, tienen aumento de la expresión de HLA en las muestras de biopsia hepática. Aún más a favor de la posible etiología viral, es el hecho de que hasta el 50% mejoran con alfa interferón.

Se ha identificado un virus hepatotrópico nuevo, al que se le ha denominado VF. Es posible que el 2.8% de los sujetos sanos sean portadores del mismo y que hasta el 24.6% con hepatitis no A-E han sido sero positivos al VF. Aún falta mucho para poder mencionar en firme algunas otras características sobre este virus.

En el siglo pasado, también se descubrieron otros virus nuevos relacionados con hepatitis. Entre ellos se incluyen G, TT y SEN. El G probablemente sea linfotropo. Hasta el momento se sigue tratando de determinar su importancia clínica. Se sabe hasta el momento que también se trasmite por vía parenteral.

El *virus del herpes simple* habitualmente ocasiona una hepatitis subclínica en mujeres no embarazadas e inmunocompetentes. Sin embargo en embarazadas, sobre todo en el tercer trimestre, quizá por la inmunidad atenuada durante el embarazo si llega a ocasionar cuadros graves, los cuales llegan a ser mortales debido al diagnóstico tardío y la diseminación viral. Habitualmente las pacientes se presentan con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, con elevación de los niveles de AMT e hiperbilirubinemia moderada precedida por un cuadro prodrómico viral; ocasionalmente se encuentran (o se refiere haber presentado) vesículas herpéticas oro faríngeas o genitales. No es raro que las pacientes estén confusas y desorientadas debido a la EH agravada por la encefalitis herpética. La infección se diagnostica mediante el cultivo del virus (que es tardada por lo que se retrasa en tratamiento), y aunque existe una prueba RCP, ésta no está disponible en todos lados. Mediante el estudio histológico del tejido hepático, el diagnóstico se hace con relativa facilidad al encontrar los característicos cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos. Algunas veces, a pesar del manejo médico adecuado (aciclovir) se torna en un cuadro fulminante.

Hepatitis autoinmune. (HAI)

Las HAI es una enfermedad idiopática y crónica del parénquima hepático que se caracteriza por hipergama-globulinemia, autoanticuerpos circulantes y cambios morfológicos de hepatitis de interfase. Representa una interacción enigmática entre el sistema inmune, autoantígenos y factores desencadenantes aún desconocidos. Su asociación con ciertos marcadores de antígeno leucocitario humano (ALH) sugiere alguna predisposición genética. A igual que otras enfermedades de ésta naturaleza, afecta más a mujeres que a hombres (3:1) entre los 10 y los 30 años, aunque el 23% de los casos en adultos se dan en sujetos mayores de 50 años, en los cuales se descubre al estudiar casos de cirrosis de origen no específico; no hay que olvidar que en ese grupo de edad también son frecuentes otros problemas autoinmunes. La mayoría de las veces el diagnóstico se hace por exclusión dado que no existen elementos patognomónicos de la enfermedad, ni se cuenta con alguna prueba diagnóstica específica. Como se mencionó la hipergama-globulinemia y algunos autoanticuerpos séricos, como los antinucleares (AAN), **antimúsculo liso (AAML)**, **microsomales antihígado-riñón (AMAHR)**, son elementos que orientan al diagnóstico. Los más confiables son los anticuerpos específicos contra el **antígeno antisoluble hígado/páncreas (AAgAS/HP)**, ya que los otros se pueden encontrar en otras enfermedades. De acuerdo a los anticuerpos predominantes se distinguen dos modalidades, una tipo I (clásica) con AAN y AAML, que predomina en personas mayores, y otra tipo II en la que se identifican AMAHR y anticuerpos anticitosol hepático en ausencia de AAN y AAML. Para ser confiables, los títulos en los adultos deben ser de por lo menos 1:80.

La apariencia histológica, es la misma que los casos de hepatitis crónica, y aunque algunos pueden ser más o menos característicos, ninguno es específico. Lo habitual es encontrar un infiltrado mono nuclear que infiltra la placa limitante, es decir la zona bien demarcada de los límites del hepatocito que rodea a la triada portal, con extensión al parénquima circundante (a este infiltrado portal, también se le conoce como necrosis en pedazos o hepatitis de interfase, la que progresa a hepatitis lobular). Las células plasmáticas llegan a ser tan abundantes que en el pasado se le denominó como *hepatitis de células plasmáticas*. No es rara la eosinofilia. La lesión portal respeta al árbol biliar y en casi todos los casos, con excepción de las formas “benignas”, la fibrosis es progresiva llegando a ocasionar distorsión del lóbulo hepático con la presencia de nódulos de regeneración, lo que termina en cirrosis. Los casos de inicio agudo, presentan hepatitis lobular y necrosis de los hepatocitos submasiva y central, pero en comparación de los de inicio más insidioso, existe menos fibrosis; algunas veces se observa esteatosis.

La decisión terapéutica se toma en relación al balance entre los beneficios y los riesgos de la inmunosupresión. Algunos casos, sobre todo en mujeres jóvenes con deterioro rápido, requieren trasplante hepático; sin embargo se estima que existe el riesgo de recurrencia del 8% durante el primer año y del 25% después de los dos años; en algunas series se describen recurrencias hasta diez años después.

Colangitis esclerosante. (CE)

La CE, puede ser primaria (CEP) y secundaria (CES).

La CEP es un síndrome colestático crónico de origen desconocido (idiopático), caracterizado por inflamación fibrosante difusa del árbol biliar intra y extrahepático. Es un padecimiento progresivo, aunque a una velocidad impredecible, llegando a la cirrosis biliar. De no trasplantarse, la muerte es prematura por falla hepática. El diagnóstico se apoya en una combinación de datos clínicos, bioquímicos, histológicos y radiológicos. Con alguna frecuencia se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal.

La CES, es ocasionada por colédoco litiasis, trauma, isquemia, toxicidad química, infección, colangitis eosinofílica, colangiopatía del SIDA, anomalías congénitas, cáncer y amiloidosis.

La CEP, es una de las indicaciones más comunes de trasplante hepático en adultos, aunque no existen cifras exactas de su prevalencia. Afecta con más frecuencia a varones jóvenes (67%) y la edad promedio es de 40 años al momento del diagnóstico. Entre el 70% y el 80% de los enfermos presentarán colitis ulcerosa crónica (CUC), en contraste, sólo entre el 2.4% y el 4% de los que padecen CUC, desarrollaran CEP.

Es típica la elevación importante de la fosfatasa alcalina, en contraste con la de la AAT que casi siempre está por debajo de dos veces su límite normal; puede haber hiperbilirubinemia. A pesar de que no existen marcadores específicos, en el 80% de los pacientes se detectan, anticuerpos perinucleares antineutrófilos (APNAN) séricos, insistiéndose que si bien son altamente sugestivos del problema, no son contundentes. Los niveles séricos de cobre (Cu) y ceruloplasmina habitualmente están elevados, y la excreción urinaria de Cu es acelerada; es más, los niveles de Cu en el hígado están a veces tan altos como en la enfermedad de Wilson, lo que es un mero reflejo de la naturaleza colestática del síndrome. La tortuosidad radiológica de las vías biliares es muy característica, y con ello se redondea la certeza diagnóstica.

Histológicamente se encuentra en fases iniciales colangitis o hepatitis portal, seguida de hepatitis y/o fibrosis periportal. En casos más avanzados, se aprecia necrosis y/o fibrosis septal que se extiende(n) más allá de la placa. La última fase es la presencia de cirrosis biliar. La fibrosis periductal es concéntrica (piel de cebolla). También se identifica proliferación ductal alternando con obliteración y colangiopenia. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con las lesiones ocasionadas por la obstrucción biliar extrahepática de larga duración y la hepatitis autoinmune, sin embargo un dato casi exclusivo de la CEP es la colangitis fibrosa obliterante.

Muchos enfermos requieren colectomía para el manejo de la CUC, y un dato importante de daño hepático grave, es la aparición de ser el caso, de várices en el estoma enterocutáneo.

El colangiocarcinoma (CC) es la complicación más devastadora y letal, y de hecho, así como la CUC se debe considerar como una lesión premaligna del colon, la CEP es lo mismo para las vías biliares. De hecho se identifica en entre el 20%

y el 43% de los especímenes de autopsia, y en 10% de los hígados removidos al momento del trasplante hepático ortotópico. Varios de los enfermos que tienen CEP y adenocarcinoma en los conductos biliares, se presentan con cirrosis, HP y CUC, lo que es sin duda una mezcla verdaderamente catastrófica.

Entre el 0.6% y el 1.5% aproximadamente de los enfermos con CEP, desarrollarán anualmente adenocarcinoma del árbol biliar, lo que establece, para cualquiera de estos sujetos, un riesgo del 20% para presentarlo durante su vida. Actualmente se dispone del marcador tumoral CA19-9, el cual para estos enfermos tiene una especificidad y sensibilidad del 75% y el 80% respectivamente; es más se llegan a encontrar muy elevados antes de que exista evidencia clínica, lo que implica que se puede detectar una lesión pequeña con la esperanza de poder ser tratada adecuadamente; sin embargo los valores normales del marcador, **no son** excluyentes del diagnóstico de ésta neoplasia de las vías biliares.

Al no conocer la etiología, es difícil diseñar un tratamiento específico, sin embargo se han empleado además de medidas generales de apoyo, recursos médicos como el empleo del ácido ursodeoxicólico que es colerético, inmunosupresores, y antifibrogénicos como la colchicina. Se suele recurrir a la colangioplastia quirúrgica o instrumental, reconstrucción de vías biliares, trasplante hepático y obviamente, en casos asociados a CUC, a la procto-colectomía.

La única alternativa para salvar la vida de estos enfermos es el trasplante hepático, con lo que se tienen sobre vidas de entre el 75% y el 85% a cinco años. Con él también mejoran en algunos pacientes, las manifestaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que podría deberse a los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de los esquemas de inmunosupresión. La presencia de colangiocarcinoma, en general se ha considerado como una de sus contra indicaciones, aceptándose para ello, únicamente aquellos casos que se incluyen en protocolos de estudio.

Se ha sugerido una posible relación entre la HAI y éste padecimiento, pero a la fecha no existe evidencia definitiva que exista.

Hígado y enfermedades metabólicas.

Las enfermedades metabólicas que causan daño al tejido hepático, constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones. Muchas de empiezan a manifestar desde la niñez, y hasta el 20% de los trasplantes hepáticos en ese grupo de edad, obedece a esa patología. A diferencia de ello, en los adultos, sólo el 4% de los trasplantes se hacen por la misma causa.

Son de diferente naturaleza; algunas ocasionan trastornos metabólicos primarios en el hígado y lógicamente el trasplante no sólo resuelve la falla hepática, sino que además cura el padecimiento. En otras, el daño es hepático, pero la función de la glándula está más o menos preservada, y lo que pone en peligro la vida del enfermo son las complicaciones extrahepáticas, en ese grupo, el trasplante de hígado cura el problema, pero a menudo se requiere del injerto combinado de otros órganos. En ciertos casos, la glándula es una mera víctima pasiva de un defecto metabólico extrahepático, en ellos el trasplante alivia la IHC, pero suele recaer ya que el problema de base, al no haberse resuelto, lesionará al injerto de la misma manera que lo hizo

con él hígado nativo. Por último, hay un grupo de pacientes con una enfermedad sistémica en la que la lesión hepática es parte de ella, en ellos el trasplante alivia las manifestaciones hepáticas pero la enfermedad seguirá su curso.

Enfermedad de Wilson (1877-1937).

La EW es un alteración recesiva autosómica del metabolismo del cobre con una prevalencia de 1 en 30,000 a 1 en 55,000 dependiendo del método de análisis. El gene afectado ATP7B codifica una adenosina trifosfatasa tipo P transportadora de cobre, (proteína de Wilson). Una ATP7B defectuosa ocasiona un **decremento** en la excreción hepática de cobre hacia la bilis y de su incorporación a ceruloplasmina. Ello ocasiona acúmulo intrahepático lo que ocasiona daño hepato celular progresivo. El depósito en otros órganos, genera otras alteraciones como los anillos de Kayser (1869-1954)-Fleischer (1874-1954), alteraciones neuropsiquiátricas cardiomiopatía, pancreatitis, hipoparatiroidismo e irregularidades menstruales.

En condiciones normales, el ser humano consume entre 2 mg y 3 mg diarios a través de su dieta, de los cuales el 50% se absorbe a través del tubo digestivo, sobre todo en el estómago y el duodeno. Abunda en el chocolate, las nueces, los mariscos y desde luego el hígado. Al humano le “sirve” para la síntesis de algunas enzimas, como oxidasa citocromo c y tirosinasa, también es componente de varias proteínas como ceruloplasmina y eritrocupreina.

La edad de inicio de los síntomas es variable, pudiendo ir desde los 4 hasta los 40 años de edad, aunque hasta el 1% lo hace después de los 50. La lesión hepática se suele manifestar como hepatitis aguda o crónica, cirrosis e incluso insuficiencia hepática fulminante la cual de asociarse a anemia hemolítica es fatal de no hacer trasplante hepático de emergencia. Aún cuando existan otras manifestaciones de la enfermedad más floridas que las hepáticas, estas siempre se asocian a ellas, de manera más o menos evidente. Las alteraciones neuropsiquiátricas en la mayoría de los casos, se inician después de las hepáticas y se caracterizan por trastornos del movimiento o de conducta.

La ceruloplasmina es una α globulina plasmática con una sola subunidad que contiene 6 átomos de cobre, cuya función principal, al parecer es precisamente el transporte y la manutención de los niveles séricos de cobre. En la EW, la incorporación del cobre a la ceruloplasmina está comprometida, lo que ocasiona niveles bajos del halo-enzima, y siempre se encuentra comprometida la excreción del cobre hacia la bilis. Precisamente de detectarse oportunamente el daño hepático, y con ello instituir el manejo adecuado, es posible evitar la sobre carga de cobre en otros tejidos, de los cuales el SNC es particularmente sensible.

Los datos clínicos hepáticos iniciales, son idénticos a los de otras enfermedades (ictericia, edema, hepatomegalia y ascitis). El depósito ocular ocasiona un signo patognomónico, ya que el anillo dorado o café verdoso en la periferia de la cornea descrito por Kayser-Fleischer es patognomónico; desgraciadamente sólo se identifica en aproximadamente el 65% de los que tienen lesión hepática, y como ya se mencionó aparece tempranamente. Su búsqueda durante la evaluación inicial de **todos** los pacientes ictericos, debe considerarse como inevitable, y para ello lo único que se requiere es una lámpara de hendidura.

Las pruebas de laboratorio más específicas son la determinación de cobre sérico y urinario cuyas cifras están elevadas, y de la ceruloplasmina, las cuales están en valores inferiores a 10 mg/dl (normal 20-35 mg/dl), aunque estos también se encuentran abatidos en casos de síndrome nefrótico, enfermedad hepática avanzada, mala absorción, alimentación parenteral y enfermedad de Menkes (1928-), en la cual la alteración se localiza en el gene *ATP7A*.

El diagnóstico se efectúa con dos de los siguientes elementos: historia familiar de la enfermedad, anillos de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica Coombs-negativa, niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en suero, elevación del cobre hepático, incremento de cobre en la orina de 24 horas y resultados positivos al iniciar el manejo con penicilamina.

De no seguirse adecuadamente el tratamiento médico, se llega a daño hepático irreversible el que se maneja con trasplante hepático, no se ha reportado reacúmulo de cobre en el injerto por lo que no se considera necesario en manejo farmacológico después de la cirugía.

Polineuropatía amiloide familiar. (PNAF).

La amiloidosis (Gr. *amylon* = almidón) es una alteración rara que termina en insuficiencia orgánica múltiple. Las amiloidosis sistémicas, se dividen en familiares (AF) y secundarias (AS) como las que se dan en pacientes con infecciones persistentes, inflamaciones crónicas, por edad (seniles), y las relacionadas a inmunoglobulinas de cadenas ligeras (AL) que son las más comunes (8 a 9 en 100,000 casos/año).

La agregación de las proteínas causa varias enfermedades degenerativas como la de Alzheimer, Parkinson, *polineuropatía amiloide familiar* y cardiomiopatía amiloide. Una vez iniciada, la agregación de las proteínas individuales hacia las fibrillas de amiloide, es difícil inhibir debido a lo extenso de la superficie de estas proteínas grandes, así como por la plasticidad de las estructuras amiloideas y la poca afinidad para que se unan los inhibidores habitualmente disponibles.

Se ha creído, que es rara las amiloidosis autosómica dominante, ocasionada por genes codificadores de transtiretina, de cadena- α de fibrinógeno A, de lisosima o de apo-lipoproteína A-I; de hecho no se les considera como una posibilidad diagnóstica sin el antecedente familiar. Es evidente que el diagnóstico preciso tiene implicaciones en relación a su pronóstico, consejería genética y tratamiento, el cual puede basarse en el trasplante hepático para corregir el defecto metabólico. La mayoría de las mutaciones que generan una forma hereditaria, son de alta penetración, aunque suelen encontrarse algunas mutaciones amiloide-génicas en ancianos asintomáticos. La realidad actual es que, hasta en el 10% de los pacientes considerados inicialmente como portadores de amiloidosis sistémica (AL), son realmente portadores de mutaciones en un solo gene, lo que ocasiona una forma hereditaria con penetración variable, y que además explica porque muchos de ellos no tienen historia familiar. Por ello es conveniente realizar estudios de ADN en todos los pacientes con el diagnóstico de AL, ya que de descubrirse el origen genético, cambia el manejo además de evitar la administración de quimioterapia a pacientes que no la necesitan, y que en cambio tal vez mejoren con un trasplante hepático con lo que se curaran del todo.

La forma más común de amiloidosis hereditaria autosómica dominante está causada por las variantes de la trans-tiretina-amiloido-génica, de la que existen más de 90 mutaciones en el gene que la codifica, entre las cuales se encuentra la PNAF, que habitualmente es ocasionada por la sustitución de un solo amino ácido (valina a metionina) en la posición 30.

La PNAF es una neuropatía grave, que cursa con compromiso multisistémico y ocasiona la muerte en promedio a 10 años de su identificación. Se trasmite con carácter autosómico dominante y con alta penetración. Originada en Portugal, actualmente se le encuentra en todo el mundo. Precisamente en Portugal, la prevalencia es de 1 en 1000 y se inicia en promedio a los 33 años, con antecedentes familiares positivos en el 85% de los casos. El problema se diagnostica con la identificación de depósitos de amiloide en los nervios, los cuales típicamente tienen afinidad por el rojo Congo

Dado que la proteína mutante de la trans-tiretina-amiloido-génica se produce en el hígado, el trasplante de la glándula elimina su producción y obviamente, en la actualidad es el tratamiento más efectivo para detener su progreso, sobre todo si este se efectúa antes de los siete años del inicio de la sintomatología. En ésta enfermedad, el hígado es morfológicamente normal, por ello se ha sugerido, que estos que se remueven, pueden ser empleados para trasplantar a otros enfermos, como serían aquellos portadores con muy pocas expectativas de vida. Se supone que éste *trasplante en dominó* debe funcionar, dado que lo más probable es que tardará más de 20 años antes de que deba empezar la preocupación por la aparición de la PNAF en el receptor.

Hemocromatosis.

Existen muchas formas de la enfermedad por acúmulo de hierro, algunas son hereditarias y otras adquiridas. La más común de las hereditarias, es la hemocromatosis (Gr. *haima* + *chrōmatos* = color) asociada a *HFE*. Se trata de un padecimiento en el cual se encuentra alterada la absorción de hierro lo que da lugar a una sobre carga corporal total, con daño secundario a los tejidos de varios órganos. De no tratarse ocasiona cirrosis y CHC. La sobre carga de hierro se puede aliviar por medio de donaciones periódicas de sangre o sangrías simples.

La cirrosis se presenta más comúnmente en pacientes que son portadores de una sustitución de la tirosina por cisteína en la posición 282 (C282Y) de la proteína (gene) *HFE* relacionado con la región del brazo corto del cromosoma 6, y con niveles de ferritina sérica por arriba de 1000 µg por litro. Si el tratamiento se inicia antes de que aparezca la cirrosis, estos enfermos pueden tener una expectativa de vida normal.

Los enfermos homózigos a la mutación C282Y, tienen más riesgo de sobre carga de hierro, y ellos precisamente constituyen entre el 82% y el 90% de los descendientes de los europeos del norte. Estos pueden tener varias situaciones como la predisposición genética, pero sin tener anormalidad alguna, cursar con sobre carga de hierro pero sin síntomas, tener sobre carga de hierro con manifestaciones clínicas como artritis y fatiga, y por último, coincidir sobre carga de hierro con daño orgánico, particularmente cirrosis.

La presencia de cirrosis, fibrosis grave, CHC o artropatía de las segundas y terceras articulaciones metacarpo-falángicas, en el contexto de sobre carga de hierro y homocigocidad C282Y, constituyen la *enfermedad de la hemocromatosis hereditaria con sobre carga de hierro*. Hasta el momento no se sabe si también se pueden atribuir a las anormalidades del *HFE* la fatiga, el dolor abdominal o y/o la diabetes, sobre todo porque las tres son manifestaciones clínicas muy comunes, no específicas y que desde luego no mejoran con la flebotomía.

Las alteraciones hepáticas son fundamentales para establecer el diagnóstico y tienen una evidente influencia en el pronóstico. La hepatomegalia es uno de los signos clínicos más evidentes, pero en algunos casos no existe, como sucede en los jóvenes homózigos asintomáticos, sin embargo, es un dato universal en pacientes entre la quinta y sexta década, y coincide siempre con cirrosis, cuya prevalencia es mucho menor, cuando la detección se hace en jóvenes mediante estudios de pedigrí. Las enzimas hepáticas pueden estar normales, aún en estadios avanzados de la enfermedad, lo que se explica porque **no es** un problema inflamatorio, pero sin duda estarán elevadas si los portadores abusan del alcohol. A medida que se incrementa la concentración de hierro en hígado, se aumenta el riesgo de cirrosis, considerándose una situación crítica cuando sus niveles llegan a 283 $\mu\text{mol/g}$ (normal 0 a 35), sin embargo, en algunos casos aún con cifras bastante más elevadas, no hay daño alguno, mientras que en otros, con concentraciones menores si los hay cuando tienen el antecedente de hepatitis viral o de ingesta de alcohol, lo que sugiere que se requiere de otros factores además del simple acúmulo de hierro.

En el 18.5% de los enfermos con cirrosis y hemocromatosis, se ha descrito CHC, pero sólo anecdóticamente se le encuentra en pacientes con hemocromatosis *sin* cirrosis. El riesgo relativo para CHC de la ecuación hemocromatosis + cirrosis es de 200 veces más, similar a la de hepatitis viral + cirrosis.

El daño hepático se estabiliza en los pacientes manejados oportunamente (sangrías semanales de 500 mL lo que equivale a la remoción de 0.25 g de hierro), y que explica porque existen relativamente pocos enfermos homózigos C282Y tratados con trasplante hepático.

La presencia de *diabetes mellitus* en estos enfermos, podría explicarse por un doble mecanismo. Por un lado, si bien es cierto que el acúmulo de hierro pancreático en ésta enfermedad, se da más en las células exocrinas, es posible también detectar algunos gránulos en las células de los islotes, particularmente las beta secretoras de insulina; sin embargo, éste problema metabólico no mejora con las flebotomías. Por otro lado, es raro detectar diabetes mellitus tipo 2 en enfermos con hemocromatosis *sin* cirrosis. Se ha demostrado que en ellos existen niveles más altos de insulina circulante (resistencia a la insulina secundaria a enfermedad hepática) que los que tienen niveles bajos, los que están relacionados al daño de las células beta. Esta segunda explicación parece ser la más plausible.

Ictericia.

La ictericia (Gr. *Ikteros* = amarillo) es un síndrome caracterizado por hiperbilirubinemia y el depósito de los pigmentos biliares en la piel, las membranas

mucosas y la esclerótica, lo que le genera a los pacientes una apariencia amarillenta; también se le conoce como *síndrome icterico*.

A la *bilirrubina* se le distingue mejor como el pigmento amarillo que se encuentra en la bilis, la cual pasa de la vesícula biliar al duodeno para participar en la digestión. En los tiempos de Hipócrates, se le conocía como bilis amarilla y se consideraba como uno de los cuatro humores que participaban equilibradamente en el sostenimiento de la salud, la cual se perdía al momento en el que se alteraba el balance entre ellos. No fue sólo sino hasta el siglo pasado cuando Hans Fisher (1881-1945), premio Nobel (química) en 1930, determinó su estructura química y sintetizó la molécula. La mitad hem(o) (Gr. *haima* = sangre) de la **hemoglobina** es precursora de la bilirrubina, ya que es un producto resultante del proceso de degradación de la HB proveniente de los glóbulos rojos seniles o que se libera por la hemólisis de los mismos. La mitad *hem* contiene hierro, y una vez liberada es metabolizada por una oxidaza, produciéndose hierro, biliverdina, y monóxido de carbono. La biliverdina se convierte en bilirrubina.

El cirujano se “enfrenta” a la bilirrubina en diferentes campos. Es la responsable de la pigmentación amarillenta de la llamada ictericia fisiológica del recién nacido; lo es igual cuando por incompatibilidad Rh, se acumula en los ganglios basales y otras estructuras cerebrales en los casos de eritroblastosis fetal, también participa en las alteraciones hepato-celulares y obstrucciones de las vías biliares extrahepáticas. Todo esto lleva a la elevación de la bilirrubina en sangre y a su depósito en los tejidos ricos en elastina, como la piel y la esclerótica. Además, dado que la bilirrubina se deriva de la hemoglobina, se le ve en los sitios a donde se extravasó sangre localmente, como sucede con los hematomas subcutáneos o la xantocromía, término con el que se califica al LCFR amarillento, signo típico de la hemorragia subaracnoidea.

Para que *se forme la bilis*, se requiere que los ácidos biliares literalmente atraviesen al hepatocito, para pasar del torrente portal a los canalículos biliares. Éste mecanismo depende del adecuado funcionamiento de las proteínas de la membrana de la célula hepática, que transportan los componentes de la bilis a través de los canalículos membranosos; y pasa a los canalículos biliares a través de su pared por un mecanismo activo de secreción osmótica que se lleva a cabo, por la concentración de las sales biliares y otros componentes de la bilis. Los ácidos biliares llegan al hígado después de haber sido absorbidos en el intestino; la circulación entero-hepática es un mecanismo muy eficiente para minimizar su pérdida. Mediante una bomba dependiente de ATP, la membrana sinusoidal (baso-lateral) mantiene los gradientes fisiológicos intra y extracelulares (más sodio por fuera de la célula que dentro de ella, y más potasio dentro de ella que fuera de la misma). La bomba, junto con un canal de potasio, genera un potencial transmembrana de aproximadamente—35mV; lógicamente estos potenciales eléctricos y químicos mantienen la homeostasis intracelular iónica y del pH. Con éste eficiente mecanismo de bomba, además del intercambio sodio-hidrógeno y de la entrada del bicarbonato, se acarrea, mediante un polipéptido co-transportador de taurocolato de sodio a los **ácidos biliares conjugados** a medida que estos regresan al hígado a través de la porta. Los **ácido biliares no conjugados** son tomados, en proporciones diferentes, por cada uno de los

cuatro miembros de la familia de los solutos transportadores de aniones orgánicos. Estos acarreadores no específicos, también facilitan la toma de muchos y variados oligo-péptidos, además de aniones y cationes orgánicos. Los cationes también pueden ser tomados por un conductor llamado transportador orgánico de cationes. Ésta compleja membrana baso-lateral contiene además sistemas de derrame de los ácidos biliares como la proteínas 3 y 4 asociados a la resistencia a muchas drogas y a un transportador de solutos orgánicos hetero-diméricos.

El paso unidireccional del flujo a través de la membrana canalicular de los hepatocitos, cuando es dependiente de los ácidos biliares, se genera principalmente por una bomba exportadora de sales biliares. Cuando es independiente de ellos, se asocia a la proteína asociada a la resistencia múltiple a las drogas. Las bombas exportadoras de sales biliares son miembros de una súper familia de transportadores dependientes de ATF.

A pesar de que la bomba exportadora de sales biliares es relativamente específica para la secreción de ácidos biliares, las proteínas asociadas a la resistencia múltiple a las drogas, también exportan hacia la bilis muchos otros aniones orgánicos, habitualmente conjugados con glutatión, glucurónido y sulfato, además de facilitar la secreción de fosfolípidos y la eliminación de colesterol biliar. A nivel del conducto biliar, la fluidez y el pH de la bilis canalicular se regula por un canal de cloro activado por AMF cíclico.

El hígado humano, secreta aproximadamente 300 mg de bilirrubina por día, el 80% de la cual se deriva de la hemoglobina. La bilirrubina no conjugada es una molécula hidrofóbica que circula muy unida (pero que se puede separar) a la albúmina plasmática, y en menor proporción a la apo lipoproteína D. Precisamente ésta gran afinidad por la albúmina la cual tiene una vida media de 14 días, explica el porqué a pesar de que se hayan corregido las pruebas de laboratorio y la fisiología del enfermo, puede persistir la ictericia,

A nivel de la membrana baso-lateral (sinusoidal) la bilis se separa de la albúmina y su captación se da por los miembros de la familia de las proteínas de transporte orgánico de aniones. Dentro de los hepatocitos, la bilirrubina es captada por un grupo de proteínas del medio líquido del citoplasma (citosol), lo que previene que se salga de la célula y favorece que se conjugue con mono y di glucurónidos, por medio de una glucuronodil-transferasa. La conjugación dentro de los hepatocitos, genera moléculas de mono y biglucuronosil bilirrubina las que son relativamente hidrofílicas, y son transportadas hacia la bilis a través de la membrana canalicular, por una bomba que es miembro de la subfamilia de los transportadores de ATP.

Indiscutiblemente se trata de un proceso complejo en el que intervienen un sin número de mecanismos, todos ellos dependientes de acarreadores o transportadores activos cuya actuación se puede incluir en dos grupos, unos que lo hacen a nivel hepato-celular y otros en el colangiocito y que requieren de energía para poder cumplir con su función. También pueden darse algunas alteraciones estructurales o funcionales como variaciones en el cito—esqueleto y a nivel de las uniones apretadas, así como problemas en el transporte vesicular o en la señalización de la transducción. Lógicamente la falla de uno o varios de ellos alteran mecanismos, constituyendo la “enfermedad molecular” de la secreción biliar.

Respuesta del hígado a la inflamación.

El hígado juega un papel importante en la regulación de las defensas del huésped. Como se ha señalado, las cK constituyen el 70% del total de la población corporal de los macrófagos, y se piensa que son la primera línea de defensa contra la bacteremia portal y la endotoxemia. También limitan la respuesta inflamatoria al neutralizar a los mediadores inflamatorios sistémicos e intestinales. Los hepatocitos tienen receptores para varios mediadores entre los que se incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucinas (IL). Además, en respuesta a la inflamación modifican sus procesos metabólicos hacia la captación de aminoácidos, urea-génesis, gluco-neogénesis, aumentando la producción y liberación tanto de factores de la coagulación como del complemento. Así mismo, además, con el objeto dar prioridad a la síntesis de proteínas y a la reparación tisular, se incrementa la producción de enzimas antiproteolíticas.

Se llama *colestasis* (Gr. **Chole** = bilis) a la detención o supresión del flujo biliar, pudiendo ser por falla de la secreción dependiente de los hepatocitos tanto a nivel canalicular (colestasis canalicular) como a nivel de los colangiocitos (colestasis ductal), o por obstrucción al flujo biliar por causas intra y extrahepáticas.

Como se ha señalado con anterioridad, la producción de bilis está mediada por una gran variedad de sistemas específicos de captación y exportación, localizados en las membranas baso lateral (sinusoidal) y canalicular (apical) de los hepatocitos y los colangiocitos respectivamente.

La principal causa del problema en los síndromes de colestasis hereditarios, como por ejemplo, la colestasis intrahepática familiar progresiva, es la mutación de los genes transportadores. Aunque estos defectos son muy raros han permitido conocer mejor los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos de la formación de la bilis, y ahora se sabe que pueden ser defectos incompletos o moderados que sólo se llegan a hacer evidentes en la edad adulta, desencadenados por un estímulo colestático como sería la exposición a medicamentos, hormonas sexuales o a las citoquinas liberadas por la inflamación; éstas anomalías transportadoras también podrían predisponer a la susceptibilidad a desarrollar lesión colestática adquirida. Sin embargo, en la mayoría de los problemas colestáticos, las alteraciones en el transporte, son más la consecuencia que la causa, y representan los intentos para proteger a los hepatocitos de la acumulación intracelular de los ácidos biliares tóxicos. Estos dispositivos incluyen la inducción de mecanismos de desintoxicación y el reclutamiento de nuevos aparatos de bombeo en la membrana baso celular lo que lleva a la eliminación de los ácidos biliares por vía urinaria. Estos cambios están mediados por receptores nucleares específicos que pueden ser activados por los mismos ácidos biliares pero también por citoquinas pro-inflamatorias, drogas y hormonas.

Sepsis y colestasis.

La *sepsis* es sin duda una causa de la colestasis.

En esas circunstancias, tanto las cK, como los hepatocitos y las células endoteliales de los sinusoides contribuyen a la respuesta inflamatoria total. Suele suceder que de muchos focos distantes de infección, sólo entren a la sangre

endotoxinas, sin que exista bacteremia. Las cK activadas se convierten en una fuente de mediadores solubles entre los que se encuentran las citoquinas pro inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-2), óxido nítrico, productos reactivos del oxígeno y mediadores eicosanoides. Éstas citoquinas son muy conocidas por sus facultades para desencadenar una respuesta inflamatoria exagerada, para cuyo control el sistema inmune produce varios mediadores antiinflamatorios que permiten reducir dicha respuesta y disminuir su síntesis. De hecho es sumamente importante que se mantenga el balance entre unas y otras y lograr el equilibrio entre una respuesta inmune adecuada a la infección y la inflamación sistémica descontrolada. No hay que olvidar, que por otro lado la exagerada respuesta supresora antiinflamatoria puede llegar a la anulación del sistema inmune y aumentar con ello, el riesgo de infecciones oportunistas.

Varios de los productos de las cK atraen a los neutrófilos hacia la glándula, los cuales tienden adherirse en las células endoteliales del hígado séptico. De ahí “trans-emigran” hacia el parénquima en donde producen radicales libres de oxígeno y proteasas las que a su vez inducen daño a los hepatocitos. Anatómicamente, existen algunos hepatocitos que se encuentran en íntimo contacto con las células endoteliales sinusoidales, justo en donde se hallan las cK, y por lo tanto están expuestos directamente a sus mediadores y a los neutrófilos que se adhieren. Las células endoteliales normalmente producen IL-1 e IL-6 lo que se incrementa por las endotoxinas de la sepsis. Éstas células endoteliales también elaboran ácido nítrico con lo que se regula la circulación tanto sistémica como hepática, lo que puede llevar a hipotensión grave y al colapso vascular, que inevitablemente repercute en la circulación hepática. El daño endotelial, la disminución del flujo sanguíneo sinusoidal y la formación de microtrombos, afectan de tal grado a la microcirculación del hígado, que ocasiona necrosis hepato celular grave.

La *hemólisis* ocasionada por algunas infecciones, puede contribuir a la ictericia en los casos de sepsis, sin embargo, no son su principal mecanismo ya que la responsable del tinte icterico es la hiperbilirubinemia conjugada y no conjugada. Existen varios mecanismos que explican la hemólisis en los casos de infecciones bacterianas. El *Clostridium perfringens* puede ocasionar hemólisis graves e incluso fatales en sujetos con eritrocitos sanos, a través de la fosfolipasa C, que al reaccionar con las lipo proteínas de la membrana del glóbulo rojo, liberan lisolecitina lo que facilita su lisis. Otras infecciones que también ocasionan hemólisis son el paludismo y la babesiosis, *E.coli* lo hace ocasionalmente. Además de la hemólisis “directa” por los agentes infecciosos, se puede incrementar el secuestro y la fagocitosis de los eritrocitos por algunos medicamentos como la penicilina, antimaláricos, sulfas y acetaminofen; lo que también llega a suceder en la hipertensión porta y las neoplasias.

Otro mecanismo de hemólisis es la *lesión inmunológica* de los eritrocitos. Hasta el 8% de los casos de anemia hemolítica autoinmune en adultos y el 27% en los niños están relacionados con infecciones. Los mecanismos por los que se puede generar la hemólisis de origen inmunológico son a través de la presencia anticuerpos dirigidos contra antígenos de los glóbulos rojos (mediados por IgM o IgG), por complejos antígeno/anticuerpo o por poliaaglutinación. Los anticuerpos

IgM aumentan la hemólisis intravascular y los IgG la extravascular. Algunos patógenos como *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* pueden ocasionar una hemólisis asociada a aglutininas frías, sobre todo las IgM que se unen a bajas temperaturas con las células rojas, fijan al complemento y ocasionan hemólisis intravascular. Por otro lado, los anticuerpos IgG como los de Donath-Landsteiner de la hemoglobinuria paroxística fría, causan con cierta frecuencia hemólisis extravascular la que se asocia a padecimientos como infecciones respiratorias superiores, y otras más que casi nunca llegan a la sepsis como son sífilis, varicela, sarampión paperas y Epstein-Barr.

En individuos normales con *defectos eritrocíticos* como es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD), el umbral para la hemólisis es bajo porque se abate el necesario para la lesión celular mediada por estrés oxidativo. La sepsis a menudo se asocia al estrés oxidativo, lo que de por sí genera hemólisis, la cual es más grave en pacientes con deficiencia de G6FD.

La *obstrucción* o *infección* del árbol biliar, siempre debe considerarse como una causa potencial de ictericia, sobre todo si el enfermo se queja de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En la mayoría de los casos, la colangitis es una complicación de la obstrucción crónica de las vías biliares ya sea por litiasis o después de las intervenciones sobre los conductos. Otras causa a considerar son lesiones neoplásicas del ampulla de Vater, de las vías biliares o del páncreas. Cursan con hiperbilirubinemia conjugada y una elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina en relación a la transaminasemia.

Los *abscesos hepáticos* (AH) se relacionan con patología de los conductos biliares. En casos de infecciones intraabdominales, las bacterias llegan a pasar a través de la porta y ocasionar abscesos piógenos. Un tercio de estos AH son criptogénicos (Gr. *kryptos* = escondido). En la mayoría de los casos se eleva mucho la fosfatasa alcalina y en menor frecuencia las transaminasas y la bilirrubina.

La colestasis en los casos de *neumonía neumocócica* llega a afectar más a varones que a mujeres (10:1). Se piensa que ésta se origina por daño hepato celular, lo que se hace evidente en que un buen número de pacientes con neumonía, tanto con o sin ictericia, presentan lesiones hepáticas focales y con necrosis.

Las *infecciones por bacterias Gram negativas* cursan con alguna frecuencia con colestasis, sobre todo en niños en el periodo neonatal, y es la responsable de hasta un tercio de los casos de ictericia en este grupo de edad. La mayoría se asocia a infección por *E.coli*, la que puede provenir del aparato urinario.

La *fiebre tifoidea* es causada por *Salmonella typhi*, la que también ocasiona ictericia y lesión hepática. Hasta en el 30% de los casos hay hepatomegalia y en el 10% ictericia. Es posible que el daño hepático se deba a endotoxinas. La fosfatasa alcalina está elevada dos o tres veces de lo normal y las transaminasas rara vez lo hacen más de cinco veces.

Otras causas de colestasis.

La *colestasis intrahepática del embarazo* (CIHE), se presenta en el tercer trimestre y se caracteriza por **prurito** y elevación de los ácidos biliares séricos; habitualmente desaparece después del parto; se llega a presentar en entre 2 y 20 por

10,000 embarazos. Se asocia con sufrimiento fetal, nacimiento prematuro e incluso óbito. Así mismo existe el riesgo de la formación de cálculos biliares de colesterol y la aparición de algunas enfermedades hepáticas clínicas. La CIHE se puede dividir de acuerdo a los niveles de la gama-glutamyl transferasa (GGT) en dos grupos, uno en el que son normales (70%) y otro en que se encuentran elevados (30%). Es posible que los niveles hormonales jueguen algún papel, ya que se presenta en el tercer trimestre cuando son más altos los estrógenos y la progesterona. Se conocen los efectos pro colestáticos de los estrógenos y sus metabolitos, lo que podría obedecer a la disminución del flujo de ácidos biliares por bloqueo de varios genes transportadores, lo que explicaría, dependiendo cual de ellos sea el afectado, la existencia de los dos grupos.

También se puede especular en el sentido de la tendencia a formar cálculos biliares y ocasionar lesión hepática crónica, en las que seguramente se encuentran involucradas algunas alteraciones genéticas aún desconocidas, pero que con la formación crónica de cálculos llega a generar daño obstructivo prolongado lo que desencadena la hepatopatía. Esto mismo podría estar relacionado al síndrome de colelitiasis asociada a fosfolípidos bajos, en el cual reaparecen los cálculos en el colédoco después de la colecistectomía, además de cursar con colestasis moderada crónica por litiasis intrahepática y mayor incidencia de CIHE.

El problema de la madre desaparece espontáneamente después del parto, sin embargo la colestasis puede ocasionar esteatorrea moderada y ella a su vez deficiencia de vitamina K, con lo que se incrementa el riesgo de hemorragia posparto.

El feto puede tener algunas complicaciones como íleo meconial y problemas graves en caso de ser prematuro. Considerando la posibilidad del óbito, se recomienda el seguimiento muy cuidadoso del estado del producto a partir de la semana 32; en caso de cualquier dato de sufrimiento fetal, se debe inducir el parto.

En la *colestasis inducida por medicamentos* (CIM), existe inhibición de la expresión y función de los transportadores hepato celulares y en algunos casos, estos inducen al síndrome de desvanecimiento de los conductos biliares (SDCB) el que puede progresar a la cirrosis. El daño hepático por drogas es relativamente raro y menos del 30% son colestáticos. La mayoría de ellas inducen una reacción de idiosincrasia y se piensa que todo se debe a una respuesta inflamatoria ocasionada por hipersensibilidad o metabolismo aberrante. Obviamente la inflamación en si misma puede ocasionar, como ya se mencionó, hepatitis colestática. Muchos casos de CIM también se deben al bloqueo de transportadores por los medicamentos o sus metabolitos, así por ejemplo ciclosporina y rifampicina, inhiben el transportador de taurocolato que es dependiente de ATF.

Por último, algunas drogas y sus metabolitos pueden disparar una respuesta inmune dirigida contra el epitelio de los conductos biliares ocasionando el síndrome de desvanecimiento de los mismos.

La *colestasis inducida por alimentación parenteral total*, es una complicación bien reconocida de ésta técnica de hiperalimentación. Las complicaciones hepato-biliares de la APT, van desde un moderado incremento en los niveles séricos de las enzimas hepáticas, hasta esteatosis, esteato-hepatitis, colestasis, colangitis,

fibrosis y cirrosis. Algunas son reversibles, pero bastan sólo unos cuantos meses de colestasis persistente, para desencadenar fibrosis y cirrosis.

El problema se empieza a hacer evidente, en pacientes tratados en el hospital o en su hogar con APT, con el incremento de la bilirrubina sérica conjugada arriba de 2 mg/dl o más, con aumentos en γ -glutamyl-trans-peptidasa, fosfatasa alcalina, y transaminasas séricas, después de excluir otras causas de colestasis y la suspensión de medicamentos reconocidos por su posible acción hepato tóxica.

Los cambios en el hígado, pueden ser directos por adaptación, o patológicos interviniendo en ello, además del tipo de APT que se emplee, la *vía de administración*.

Los cambios directos pueden originarse por varias causas. Por un lado, la administración de nutrientes a través de la arteria hepática y no por la vena porta, ocasiona modificaciones hemodinámicas en los acinos, los polos biliares y los colangiolos. Por otro, el ayuno prolongado o un largo descanso digestivo de la circulación entero-hepática y la administración de una “dieta” que por más que se quiera, tiene una composición nutricional totalmente distinta a la ingesta de los nutrientes normales. Estos cambios directos, originan un fenómeno por demás importante. Al llegar los nutrientes por vía arterial, se ocasiona una “inversión” o una “re dirección” ya que llegan a una superficie de los hepatocitos que está diseñada para otras funciones metabólicas y de secreción biliar, por lo que se tienen que ajustar a la sobre saturación y/o a las insuficiencias de sus funciones. Otro efecto que se ejerce sobre la célula hepática, es la hiperosmolaridad de las soluciones parenterales lo que podría ocasionar cambios en la reabsorción iónica de los colangiolos, comprometiendo especialmente al del calcio y el sodio, con lo que provoca un aumento en la absorción de agua. Todo ello llega a producir una alteración en la composición de la bilis por un flujo biliar que no depende de ácidos biliares. Los mecanismos citados, en conjunto pueden facilitar un fenómeno de colestasis extrahepática “iatrogénica”.

Los cambios anormales, progresivos e irreversibles, son producidos por la toxicidad de las mezclas nutricionales o sus contaminantes, la acumulación de ácidos biliares tóxicos, particularmente el lito cólico, el daño directo ocasionado por la translocación de las bacterias intestinales o sepsis e infección, la administración de medicamentos tóxicos y desde luego la suma de todos ellos. Los cambios son causados directamente por peroxidación de la membrana, el estrés metabólico oxidativo y la ausencia de glutatión, hierro, y vitaminas C y E que actúan normalmente como *carroñeros* al combinarse con los radicales libres.

A medida que se prolonga el tratamiento, va apareciendo colestasis grave que llega a coincidir con regeneración de conductos biliares, inflamación y fibrosis; en algunos casos, sólo bastan unos cuantos meses para que se identifique cirrosis.

Lógicamente, también juega un papel muy importante otras circunstancias como son la suspensión de ingesta oral, falta de liberación de colecistoquinina, estasis intestinal e hipoplasia del entericito.

La suspensión de la ingesta oral, reduce la secreción de hormonas gastro-intestinales y factores de crecimiento que son básicos para la maduración y proliferación del entericito.

La falta de liberación de colecistoquinina disminuye el vaciamiento vesicular lo que da origen a estancamiento biliar y agotamiento de la circulación entero-hepática.

La estasis intestinal, la hipoplasia del entericito y el compromiso de la inmunidad intestinal caracterizada por la disminución de la función de tejido linfoide que abate la producción de IgA, favorecen el sobre crecimiento de la flora intestinal que puede contribuir al agravamiento de la colestasis por incremento de la des conjugación de los ácidos biliares. El quenodeoxicolato se convierte en litocolato, el que podría ocasionar colestasis.

Al propiciar la translocación bacteriana, la hipoplasia de los entericitos, activa vías inflamatorias mediante el incremento de endotoxinas portales. El componente lipopolisacárido de las endotoxinas estimula a los macrófagos con lo que se liberan citoquinas como interferón- β , interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α y el factor- α transformador de crecimiento del que se sabe es capaz de iniciar fibrosis hepática y puede contribuir a la colestasis.

La patogénesis de la *colangitis esclerosante primaria* (CEP) sigue sin poderse explicar del todo. Dada la complejidad del problema, es poco probable que se pueda responsabilizar a la mutación de un gen transportador. Las cosas se complican cuando se encuentran casos de CEP en pacientes adultos con fibrosis quística o en niños y mujeres con litiasis vesicular. Si bien es poco probable, como se dijo, que un gen transportador sea el responsable del problema, si es posible que juegue un papel de “modificador” como por ejemplo, alterando la composición de la bilis lo que desencadena una respuesta secundaria en los conductos biliares, sea mediada por inmunidad o de naturaleza isquémica, con lo que se altera de manera importante la evolución de la enfermedad.

La *cirrosis biliar primaria* (CBP) se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos por un proceso inmune, lo que lleva al SDCB. En ésta lesión intervienen de manera importante factores genéticos y ambientales. Las mutaciones genéticas de varios transportadores parecen influir en el curso de la enfermedad y en su progreso. También se ha demostrado la expresión y la función reducida del intercambiador de aniones AE2, lo que ocasiona una marcada reducción en el flujo biliar y de la colestasis. Más aún la expresión disminuida de AE2 en las glándulas lagrimales y salivales explica porque estos enfermos llegan a cursar con un síndrome de resequedad (L. *siccare* = secar). También influyen las citoquinas pro-inflamatorias, al alterar probablemente la expresión de los transportadores.

Se considera que la mayoría de los cambios en la expresión de los transportadores, lo que expresan básicamente es una respuesta de adaptación a los niveles altos de ácidos biliares. Se ha observado que en estadios terminales de CBP, en la membrana baso lateral, los sistemas de toma de ácidos biliares están reprimidos, mientras que en la misma se ponen en marcha bombas exportadoras. En contraste, en los estadios iniciales cuando aún son normales los niveles de bilirrubina y ácidos biliares, no se han observado cambios en ellos, lo que sugiere que las alteraciones terminales representan los mecanismos secundarios activados por los ácidos biliares. Además de los cambios en el transporte, existe regurgitación biliar a través de las uniones

apretadas insuficientes, lo que podría contribuir, en estos casos, a los niveles elevados de bilirrubina conjugada y ácidos biliares.

En resumen, de todo lo anterior se desprende que la mayoría de las alteraciones funcionales en las enfermedades mencionadas, reflejan una serie de *mecanismos compensadores* dirigidos a proteger a los hepatocitos, echando a andar rutas alternas de excreción de los ácidos biliares tóxicos. Sin duda, las mejores defensas del hígado, son por un lado la reducción en la toma de ácidos biliares por la membrana sinuosidad y por otro el aumento de su excreción hacia la porta.

Otros mecanismos de protección, son la hidroxilación de los ácidos biliares, la inhibición de su síntesis, y mayor excreción renal. La *hidroxilación*, al hacerlos más hidrofílicos los torna menos tóxicos, y facilita su excreción urinaria, lo que explica porque se aíslan estos compuestos en la orina de los pacientes con colestasis. La *inhibición* es una respuesta al acúmulo intracelular de los ácidos biliares, lo que se logra con el bloqueo de las enzimas claves para su síntesis. El incremento en la *excreción renal*, se atribuye al aumento pasivo de la filtración glomerular debido por un lado a la elevación de los ácidos biliares en la sangre y por otro a la disminución de su reabsorción tubular. También podría existir alguna secreción tubular activa por la expresión de ciertos transportadores en la membrana tubular apical.

Infecciones no virales del hígado.

“La Humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de ellas, sin duda, la fiebre es la más temible”

Osler W. (1849-1919)

Se han reportado muchos patógenos que se asocian a abscesos del hígado y el bazo, algunos se generan por siembra hematógena y otros por diseminación contigua de una fuente intraabdominal. En relación a la vía hematógena, ya se ha señalado con anterioridad, que el hígado está en contacto potencial por esa vía, por un lado con las bacterias intestinales que entran a la circulación portal para ser filtradas ahí y por otro por la circulación sistémica a través de la arteria hepática, lo que hace que le lleguen toxinas y bacterias provenientes aún de los sitios más remotos de la economía.

Las infecciones son mayoritariamente de origen bacteriano, pero sin duda también se suele ver comprometido y por parásitos entre los que se encuentran protozoarios y helmintos y por hongos.

Infecciones bacterianas del hígado.

Estas pueden ser ocasionadas tanto por bacterias Gram positivas como Gram negativas.

La *Shigella* ocasiona una gastroenteritis invasiva, predominando *S. flexneri* y *S. soonei*; se ha descrito en algunos casos graves, hepatitis colestasica, en la que se pueden identificar además de la colestasis, necrosis de los hepatocitos e inflamación periportal y portal polimorfonuclear.

La *fiebre entérica*, es una enfermedad sistémica ocasionada por *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* cuyo único reservorio es el Hombre. En los casos

graves asociados a *S. typhi* no es raro que las enzimas hepáticas se eleven dos o tres veces por encima de lo normal y algunos pacientes se presentan con un cuadro semejante al de hepatitis viral aguda, en el cual además de la hepatomegalia dolorosa existe esplenomegalia ya que no es excepcional que se presenten abscesos en ambas estructuras. Es posible que mucho del daño hepático se deba a la acción de la endotoxina, la que ocasiona hiperplasia de las cK que llega a formar *nódulos dispersos* en toda la glándula, además de necrosis portal e infiltración periportal mononuclear, sin embargo es muy probable que su llegada al hígado sea el resultado de colangitis ascendente. No es raro poder identificar a *S. typhi* en el tejido hepático. El daño puede llegar a IHA, EH e incluso la muerte.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* habitualmente se presentan, como focos de infección localizados a la piel sobre todo en los adolescentes, sin embargo, suelen ocasionar bacteremia la que con mayor frecuencia repercute en los huesos y articulaciones, aunque en ocasiones se asienta en el hígado y el bazo, en donde ocasionan abscesos, *sin* asociarse a otra enfermedad intraabdominal.

El *síndrome de choque tóxico* (SCT) es una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre, erupción cutánea, hipotensión y falla orgánica múltiple; a pesar de tratamiento enérgico, su mortalidad es de entre el 30% y el 70%. La mayoría de las ocasiones se debe a *S. aureus* con su endotoxina SCT-1, aunque hay casos asociados a *Streptococcus pyogenes* del grupo A, que tiene una virulencia particular debida a la proteína M, y en cuyo caso interviene una variedad de exotoxinas pirogénicas. El compromiso hepático es casi universal, encontrándose muy elevadas las enzimas, ictericia acentuada y en el hígado se identifican granulomas y abscesos pequeños. También, el SCT, se ha asociado a endometritis ocasionada por *Clostridium sordelli*.

La infección por *Clostridium perfringens* habitualmente es grave; sobre todo lo es en pacientes diabéticos, en los cuales se llega a encontrar abscesos hepáticos, gas en la vena porta, así como colecistitis acalculosa o enfisematosa. La ictericia se debe más a la hemólisis intravascular ocasionada por su exotoxina.

La *Brucella melitensis* ocasiona la brucelosis, que al igual que la tuberculosis, es una enfermedad granulomatosa ocasionada; que debe considerarse como una zoonosis. Compromete al hígado de diferentes formas, las que van desde un aumento casi insignificante de los niveles séricos de las amino transferasas, hasta una enfermedad supurativa muy grave. Son frecuentes los granulomas en el parénquima hepático y en los espacios portales, existiendo diversos grados de infiltración celular. Los granulomas presentan células gigantes, además se identifica necrosis parenquimatosa e hiperplasia de las cK; aún no se sabe si la enfermedad es capaz de generar fibrosis o cirrosis. En el bazo igualmente se llegan a localizar en los abscesos. *B. suis*, *B. abortus* y *B. ovis*, las que también pueden lesionar al hígado.

Actinomyces israelii, es una bacteria microaerofílica o anaerobia, que ocasiona una infección lenta pero progresiva, la cual afecta ocasionalmente al hígado, de forma secundaria a infecciones abdominales o intratorácicas. Los abscesos pueden ser únicos o múltiples y la bacteria se suele aislar con cierta facilidad del pus del absceso.

Es espectro clínico de la *Yersinia enterocolitica*, cuyo principal reservorio el puerco, va desde un problema intestinal hasta infecciones metastásicas secundarias a septicemia, lo que ocasiona abscesos focales en órganos como el hígado y el bazo, sobre todo en sujetos con cierto grado de inmunosupresión, diabéticos, o que son portadores de sobre carga de hierro como sucede en la hemocromatosis, ya que el hierro estimula e incrementa su virulencia, de hecho, en ocasiones el diagnóstico de la enfermedad metabólica se efectúa al estudiar colecciones purulentas del hígado, y sin duda, la complicación hepática es grave.

La *Legionella pneumophila* habitualmente ocasiona neumonía, sin embargo no es raro que los enfermos cursen con manifestaciones gastro intestinales e incluso falla orgánica múltiple. No son excepcionales las alteraciones en las pruebas de función hepática, encontrándose a menudo en muestras de tejido hepático esteatosis vesicular microscópica, y en ocasiones incluso se puede apreciar el microorganismo en ellas; actualmente el diagnóstico se puede confirmar por medio de la identificación de un antígeno urinario que es una prueba altamente sensible.

Listeria monocytogenes es un bacilo pequeño, que puede crecer tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. Constituye un problema para la industria de los alimentos ya que sobrevive a las bajas temperaturas de los refrigeradores, e incluso pareciera ser que el ambiente gélido favorece su crecimiento. Aunque responde a la pasteurización, si por alguna razón en el proceso la temperatura requerida no llega a toda la carga del lote de manera uniforme, es más que suficiente para que se convierta en un problema de salud pública. Aunque generalmente es una infección autolimitada, se han descrito casos fatales en sujetos inmunodeprimidos, en los que además de choque séptico, encefalitis y meningitis, es capaz de ocasionar agravamiento de alguna patología preexistente del hígado, y generar abscesos hepáticos múltiples los que coinciden con granulomas. Es particularmente grave en embarazadas.

Coxiella burnetii ocasiona la fiebre Q que es reconocida como una zoonosis mundial (con excepción de Nueva Zelanda). Se emplea para su denominación la letra Q (del inglés “query” pregunta), y se le identificó al estudiar el brote de una enfermedad febril en un desolladero en Australia. Actualmente se considera a *C. burnetii* como un agente potencial del bio terrorismo. Se trata de una bacteria estrictamente intracelular. No es infrecuente que afecte al hígado, elevándose las enzimas. En el tejido hepático, ocasiona granulomas que semejan “buñuelos” porque tienen una vacuola grasa rodeada de un anillo fibrinoide. El diagnóstico se hace con pruebas serológicas.

Las infecciones causadas por *Bartonella* spp se consideran como enfermedades emergentes. La *bartonellosis*, a la que también se le conoce como enfermedad de Carrión (1859-1885), es ocasionada por *Bartonella bacilliformis* que es el agente causal de la fiebre de La Oraya, una ciudad en el Perú. Se caracteriza entre otras cosas, por hemólisis severa ocasionada porque la bacteria se reproduce dentro de los eritrocitos, lo que seguramente contribuye a la ictericia, además se identifica hepato-esplenomegalia. En el hígado se encuentra necrosis centro lobulillar, Daniel Carrión, falleció a causa de la enfermedad debido a que se autoinoculó voluntariamente.

La enfermedad por “rasguño de gato”, es ocasionada por *Bartonella henselae*, y la llamada “fiebre de las trincheras” es ocasionada por *Bartonella quintana*. Ambas ocasionan bacteremia crónica, endocarditis (con cultivos negativos), peliosis bacilar hepática, además de abscesos hepáticos y esplénicos.

Las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* además de su localización ano-rectal, genito-urinaria, oro-faríngea y conjuntival, pueden diseminarse ocasionando septicemia y con ello endocarditis, meningitis, así como problemas articulares y cutáneos. Aunque la ictericia es rara, en hasta el 40% de esos casos, se encuentra elevación de amino transferasas y de la fosfatasa alcalina. En las mujeres ocasiona enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) y precisamente una complicación de la misma que es el síndrome descrito por Fitz-Hugh (1894-1963) y Curtis (1881-1955) (SFH-C). Este síndrome se considera como una manifestación extrapélvica de la EPI en el que de acuerdo a la descripción clásica, coexisten la propia EPI, y adherencias entre la cápsula hepática y el diafragma o el peritoneo parietal anterior. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de colecistitis aguda, sin embargo, ocasionalmente se detecta tos seca y “frote” sobre la zona hepática, lo que hace pensar erróneamente en pleuritis; los hemocultivos son negativos. Actualmente se sabe, que también es causado por *Chlamydia trachomatis*, y que aunque con menor frecuencia, se le identifica en varones con uretritis.

Burkholderia pseudomallei, ocasiona una enfermedad considerada como tropical llamada *melioidosis* que es endémica en el Sudeste asiático así como el norte de Australia. Es un habitante natural del agua y la inoculación suele ser percutánea o por abrasión al estar en contacto con el agua, también se transmite por inhalación, ingesta de agua contaminada y de madre a hijo. Se describen diferentes manifestaciones de la enfermedad entre las que se encuentran neumonía con cavidades, infección urinaria y abscesos en columna vertebral, cerebro, próstata, artritis séptica y desde luego colecciones purulentas hepáticas y esplénicas. Entre los factores de riesgo se incluyen diabetes, cirrosis, enfermedad pulmonar crónica y en general, cualquier problema que genere inmunosupresión. La lesión hepática inicial es un infiltrado inflamatorio seguido de necrosis focal y la formación de abscesos de diversos tamaños. La bacteria se identifica con facilidad en los tejidos comprometidos.

Infecciones hepáticas por rickettsia.

Últimamente, dentro del campo de la *rickettsiología*, se han identificado nuevos patógenos y lógicamente se han acuñado los nombres de nuevas enfermedades. En general son fáciles de tratar con doxicilina, sin embargo el problema radica en que con frecuencia los cuadros se consideran de origen viral, por lo que lógicamente, al no ser tratados oportuna y adecuadamente, llegan a ser mortales.

Rickettsia rickettsii ocasiona la fiebre de las montañas Rocallosas y a pesar que se le descubrió hace más de 100 años, aún no se sabe con certeza la fisiopatología con la que genera ésta enfermedad que llega a ser mortal. Se conoce el hecho que se localiza y multiplica en las células endoteliales de los vasos sanguíneos pequeños y medianos, en donde ocasiona vasculitis que es precisamente lo que genera las manifestaciones clínicas. La diseminación de célula a célula genera un infiltrado

perivascular de linfocitos y existe un incremento en la permeabilidad vascular. Todo lo anterior da lugar a microhemorragias, edema y activación de los mecanismos de la inflamación y la coagulación. El paso del líquido del torrente sanguíneo hacia los tejidos, sobre todo del pulmonar y nervioso, que carecen de vasos linfáticos, es catastrófico ya que no hay manera que se remueva. Igualmente, la trombosis y la hemorragia generan disfunción orgánica generalizada. En los hígados provenientes de sujetos que han muerto por ésta causa, se puede identificar a las rickettsias en la triada portal, así como inflamación severa del árbol portal y vasculitis, además de eritro-fagocitosis sinusoidal. El diagnóstico se hace serológicamente.

Las bacterias de las especies *Anaplasma* son intracitoplasmáticas obligadas y pertenecen al orden *Rickettsiales*, familia *Anaplasmataceae*. *Anaplasma* y *Ehrlichia* son géneros muy relacionados. Residen dentro de los endosomas de los neutrófilos y los granulocitos en donde forman microcolonias llamadas mórulas. *Anaplasma phagocytophilum* ocasiona la llamada anaplasmosis humana granulocítica. Pueden cursar asintomática, o ser una enfermedad fatal, ocasionando un cuadro semejante a SCT, insuficiencia respiratoria, rabdomiolisis, pan carditis, IRA, hemorragia y polineuropatía desmielinizante. En más del 70% de los casos, seguramente por la proliferación del los microorganismo dentro de los hepatocitos, se compromete el hígado; clínicamente a veces sólo cursa con una elevación moderada de amino transferasas, pero a veces existe necrosis focal, colestasis y granulomas.

Infecciones hepáticas por espiroquetas.

Dado que en 1975 en *Lyme*, Connecticut (EUA), se describió una enfermedad transmitida por un artrópodo y ocasionada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, hasta la fecha se le conoce con ese nombre. En muchas ocasiones se presenta sólo con síndrome febril y en el 80%, posible debido a diseminación hematógena, con el típico “eritema migrans”. Se manifiesta de manera multisistémica con anormalidades neurológicas, carditis, artritis aguda, y hasta en el 20% de los casos, alteración de las pruebas de función hepática, además de hepatomegalia dolorosa. Histológicamente se llegan a identificar espiroquetas en los sinusoides, además de infiltrado inflamatorio e hiperplasia de las cK; las alteraciones hepáticas, rara vez son graves. El diagnóstico de la enfermedad de Lyme, se hace mediante serología.

Leptospira, un género de las espiroquetas que tiene muchas especies, ocasiona una zoonosis conocida como leptospirosis; *Leptospira interrogans* se ha identificado con frecuencia en humanos. La enfermedad se contrae al ponerse en contacto con los animales portadores, su orina, heces o con tierra y aguas contaminadas. En muchos casos se presenta como un cuadro subclínico autolimitado que semeja un síndrome viral, pero en otros causa el síndrome de Weil (1848-1916) caracterizado por ictericia, IRA sin oliguria, hemorragias secundarias a trombocitopenia, uveitis, insuficiencia respiratoria grave, miocarditis y rabdomiolisis. La forma icterica se asocia a alteración grave de la función hepática, la bilirrubinemia, sobre todo conjugada puede llegar a 25 mg/dl; la fosfatasa alcalina y la amino transferasa lo hacen en una proporción variable, pero no exagerada. El diagnostico se hace por serología. Es conveniente vacunar a los perros domésticos vs. *Leptospira canicola*.

Treponemapallidum ha sido, desde el inicio de los tiempos, un triste “compañero” de la humanidad. Se le ha considerado como la “gran imitadora” y cuando parece que por fin se va controlar, resurge y sigue siendo un problema de salud pública. La fase secundaria de la infección habitualmente inicia entre 4 y 10 semanas después del chancro aunque hay casos reportados de hasta 24 meses. Los signos y síntomas en ésta fase son mucos cutáneos, parenquimatosos y constitucionales. No siempre, pero si con alguna frecuencia, se manifiesta como glomérulo nefritis o hepatitis. Los niveles de bilirrubina se incrementan moderadamente al igual de las amino transferasas séricas. De manera semejante a otros sitios, se puede encontrar en el hígado necrosis focal, infiltrado inflamatorio con células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y polimorfo nucleares; en algunas ocasiones se hayan granulomas e hiperplasia de las cK, y se llegan a identificar en el tejido hepático las espiroquetas si se buscan específicamente con tinción de plata, lo que rarísima vez se realiza. La tinción de Warthin-Starry es mucho menos útil. Cerca de un tercio de los enfermos desarrolla la fase terciaria de la enfermedad, lo que es actualmente muy raro en los países industrializados, excepto en los casos asociados a infección por VIH. Nunca hay que olvidar que la lúes es una enfermedad sistémica en la cual casi todo todos los órganos y sistemas están comprometidos, encontrándose aortitis, meningitis, uveitis, tabes dorsal, así como los tumores sifilíticos (gomas) los que también se encuentran en el hígado, ya sea como lesión única o múltiples; se trata de una lesión con necrosis central rodeada de tejido de granulación consistente en endarteritis y un infiltrado linfo plasmático lo que ocasiona el llamado “hepar lobatum” (Gr. *Hepar* = hígado + *lobatum* = lobular). De no iniciarse oportunamente en tratamiento, cosa que hoy en día sería casi impensable, se presentan además de gomas hepáticas, HP con ascitis y várices del esófago. Lo más relevante es que estas lesiones son focales y existe mucho tejido hepático funcional por lo que excepcionalmente ocasiona IH, sin embargo no es rara la trombosis de la vena portal lo que podría deberse a la congestión del árbol portal. En algunas ocasiones se encuentran calcificaciones, las que podrían estar relacionadas a granulomas que se han curado. El tratamiento efectivo de la sífilis, suele mejorar a ésta situación considerablemente.

Colangitis bacteriana aguda.

Se denomina así a la inflamación del sistema de los conductos biliares por la presencia de bacterias, habitualmente relacionados con la **obstrucción** de los mismos; son sinónimos los calificativos de colangitis ascendente, colangitis tóxica y colangitis supurativa. Lógicamente el taponamiento, es el problema principal, y éste suele darse por cálculos, neoplasias, estenosis fibrosas y cuerpos extraños, incluyendo parásitos. El esfínter de Oddi (1845-1906) regula la dirección del flujo de la bilis y, en conjunto con las propiedades bacteriostáticas de la bilis, se mantiene la esterilidad dentro el árbol biliar. La misma colonización no es en sí un problema mayor siempre y cuando se mantenga constante el drenaje biliar, que de detenerse, desencadena la colangitis. Aún así, la infección es rara en los casos de obstrucción maligna, sin embargo en cuanto ésta se aborda con el objeto de destaparle, de no lograrse, de inmediato se establecen las condiciones para la colonización bacteriana, proliferación y colangitis. En la mayoría de los casos no se puede explicar el mecanismo por el que las bacterias

llegan al sistema biliar obstruido, sin embargo se piensa que la bacteremia y la endotoxemia están directamente relacionadas a la presión dentro del árbol biliar. También se ha considerado la posibilidad de que las bacterias asciendan desde el duodeno, o que éstas lleguen a través de la porta o los linfáticos. Sea lo que fuese, se repite: *sin obstrucción no existe el problema*. Ello implica que muy probablemente el aumento de presión intraductal ocasiona alteraciones en las apretadas uniones hepato celulares permitiendo el ingreso por reflujo (traslocación) al torrente sanguíneo tanto a las bacterias como a las toxinas biliares, No hay duda que la estasis biliar promueve el crecimiento bacteriano y también podría comprometer la defensa inmunológica del huésped. En la mayoría de los casos se identifica *Escherichia coli*, en menor proporción *Klebsiella* spp. y *Enterococcus* así como *Enterobacter* spp. *Proteus* spp. *Pseudomonas* spp y ciertos anaerobios como *Clostridium* spp. y *Bacteroides* spp. Los anaerobios son más comunes en pacientes con derivaciones bilio-digestivas y en ancianos. Charcot (1825-1893) describió en 1887 una triada clínica compuesta dolor abdominal superior, fiebre e ictericia, la cual se presenta entre el 56% y el 70% de los pacientes con colangitis, si a estos datos, se añade en los casos graves, hipotensión y alteraciones de conciencia, se integra la pentada de Reynolds que sólo se llega a identificar en entre el 5% y el 7% de los casos. Además de una adecuada historia clínica, el US y la TAC son muy útiles para identificar la zona de obstrucción; en caso de sospecha de una lesión tumoral se recurre a la RNM. En todos los casos, además del manejo con antibióticos, el objetivo debe ser asegurar un adecuado drenaje biliar.

Abscesos hepáticos piógenos.

La incidencia de estas colecciones purulentas es de 8 a 20 casos por 100,000 admisiones hospitalarias. Cerca de tres cuartas partes de ellos son únicos y se localizan en el lóbulo derecho, aunque desde luego también, aunque no con frecuencia, pueden ser múltiples, de diversos tamaños y generalmente asociados a cuadros de sepsis. Las rutas de invasión pueden ser el árbol biliar, la vena porta, la arteria hepática, la extensión de una colección purulenta vecina, y el trauma penetrante.

En relación al árbol biliar, actualmente se considera que la colangitis purulenta es la causante de la mayoría de los casos. Los casos de pielo flebitis portal consecutiva a pancreatitis, diverticulitis colónica, onfalitis, enfermedad inflamatoria del colon, canulación vascular o infecciones pos operatorias, son en sí muy graves, y más cuando como consecuencia de ella, se forman colecciones purulentas intrahepáticas. La arteria hepática, puede ser la vía por la que lleguen al parénquima hepático bacterias y émbolos sépticos provenientes de endocarditis o de líneas de acceso vascular). La extensión de una colección purulenta contigua a la glándula, proveniente de colecistitis, absceso subfrénico, absceso perirrenal, etc., pueden abrirse paso hacia el parénquima hepático el cual a su vez puede contaminarse por trauma penetrante. Muchos de los ocasionados por la llegada bacteriana por vía hematógena, son ocasionados por un solo microorganismo; los consecutivos a trauma o a contigüidad son multibacterianos, incluyendo especies aerobias y anaerobias; sin embargo hasta la fecha en la mayoría de los casos no se

identifica con certeza a la(s) bacteria(s) responsables. Hasta en el 15% su origen no es determinado y se catalogan como *criptogénicos*; aunque como es de suponer, se presentan más en pacientes con algún grado de inmunodepresión y diabéticos. En pacientes con SIDA, aquellos sometidos a quimioterapia y trasplantados, se llegan a aislar hongos y organismos oportunistas. Sólo el 10% de los portadores presentan la “triada clásica” de fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen e ictericia. Las PFH se alteran poco, e incluso las normales no eliminan el diagnóstico. Actualmente se identifican por medio del US y TAC, aunque claro está que el diagnóstico se confirma con la obtención del material purulento, lo que de no hacerse, obliga a reconsiderar el diagnóstico. Se maneja con antibióticos desde el inicio, y la mayoría de los casos se drenan por aspiración percutánea; lógicamente de ser el caso, se debe resolver el bloqueo biliar.

Infecciones hepáticas por micobacterias.

Mycobacterium tuberculosis sigue siendo un enemigo formidable. El hígado puede ser afectado por una forma miliar (hasta en el 80% de los individuos con la infección diseminada), coexistir con TB pulmonar, ser una lesión única presentándose como tuberculoma, absceso(s) focal(es), o manifestarse como colangitis tuberculosa. La presentación más común es la primera, llegando *M. tuberculosis* al hígado a través de la arteria hepática. Por otro lado, la infección primaria hepática es bastante rara, considerándose que esto se debe a que la baja tensión de oxígeno típica del parénquima hepático, no le hace un ambiente favorable para el crecimiento mico bacteriano, sin embargo, en un sujeto con inmunosupresión sí se puede dar. También se han llegado a identificar mico bacterias en las áreas portales lo que sugiere que también pueden llegar por la vena porta. La colangitis tuberculosa se presenta con fiebre e ictericia, y los abscesos cursan clínicamente como los de otras etiologías.

Las pruebas de función hepática se alteran moderadamente y es difícil hacer el diagnóstico preciso, sin recurrir a la biopsia, a pesar de contar con pruebas de imagen de última generación. Histológicamente se encuentra la necrosis granulomatosa caseosa típica, con el infiltrado inflamatorio mixto en donde resaltan las células gigantes tipo Langhans, además de las plasmáticas, eosinófilos y linfo histiocíticas; con menor frecuencia se pueden encontrar granulomas epiteliales no caseosos o necrosis caseosa, así como hiperplasia de las cK, necrosis focal de los hepatocitos infiltración de células redondas e inflamación portal. Lógicamente el diagnóstico preciso es básico, sobre todo en los casos de una lesión única. La tinción tiene una sensibilidad baja (0%-45%), al igual que el cultivo, por lo que se recurre cada vez más a la detección directa del ADN de *M. tuberculosis* por medio de la reacción a la cadena de la polimerasa (RCP).

En los pacientes con SIDA, la infección hepática que se encuentra con mayor frecuencia es la producida por *Mycobacterium avium*. En ellos la presentación es muy diferente. Los granulomas son pequeños y mal formados, sin que se encuentren englobados por linfocitos y prácticamente sin reacción granulomatosa, precisamente por ello, de manera rutinaria todo tejido obtenido de pacientes con SIDA, debe ser teñido en búsqueda de mico bacterias.

Infecciones hepáticas por parásitos.

Entamoeba histolytica infecta crónicamente al 10% de la población mundial y es la tercera causa de muerte por parásitos, superada sólo por el paludismo y la esquistosomiasis. Como ya se ha señalado, el parásito se trasmite por la ruta oro-fecal con la ingesta de los quites viables del protozoario. Al llegar al colon las sepas patogénicas, como consecuencia del daño a la mucosa, invaden la vena porta a través de la cual llegan al hígado. Al igual que el piógeno, el absceso suele ser solitario localizado principalmente en el lóbulo derecho (80%), pero llegan a ser múltiples. El pus es estéril y con una típica apariencia de “pasta de anchoas” (café rojizo) que corresponde al parénquima hepático licuado; en ocasiones identifican amibas en la pared del absceso, aunque su búsqueda no es rutinaria. El US y la TAC identifican el defecto, y la serología permite su identificación, aunque en una zona endémica, un sujeto inmunodeprimido que tiene un absceso piógeno, puede resultar con alteraciones en la prueba sin que esa sea la etiología del problema. No hay que olvidar que se suelen abrir espontáneamente hacia a cavidad peritoneal y erosionar hacia estructuras vecinas como las cavidades pericárdica y pleural. Actualmente el manejo médico oportuno y adecuado ha disminuido su morbi mortalidad y disminuido la necesidad de drenaje percutáneo o quirúrgico.

De *Plasmodios*, hay cuatro especies que producen al paludismo (malaria) que sigue siendo un gran problema de salud alrededor de la Tierra. 40% de la población mundial vive en África, Asia, Norte, Centro y Sur América así como Oceanía en donde la enfermedad es endémica, considerándose que anualmente mata a entre 1.5 y 3.5 millones de seres humanos; actualmente aún en los países sin el problema ambiental, se detectan casos importados.

Cuando el mosquito portador de los esporozoitos “pica”, les introduce, a través de su saliva al tejido celular subcutáneo en donde penetran hacia los capilares siendo arrastrados por el torrente sanguíneo hacia el hígado. Se piensa, que una vez que han entrado al sinusoides hepático, sus proteínas de superficie reconocen a algunos polisacáridos proteicos de la matriz extracelular que se proyectan hacia su luz uniéndose a ellos. Los parásitos se deslizan a lo largo de la pared sinusoidal hasta que encuentran una cK a la que invaden entrando así a los hepatocitos. Una vez dentro del parénquima hepático, el esporozoito pasa por varios de ellos literalmente “hiriéndoles de muerte” hasta que encuentran otro “que le gusta” en donde se asienta para madurar y diferenciarse en cientos de merozoitos los cuales son capaces de infectar a los eritrocitos. *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* no persisten en el hígado después de que se liberaron los merozoitos, sin embargo *Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax* permanecen en el como hipnozoitos.

Plasmodio es un protozoario que metaboliza la HB y otras proteínas de las células rojas para crear hemozina, que es un pigmento tóxico. Estos parásitos derivan su energía de la glucosa la que metabolizan 70 veces más rápido que los eritrocitos en donde habitan. Precisamente éste estadio eritrocítico es el responsable de la mayoría de los síntomas; los parásitos se transforman en trofozoitos maduros (forma de anillo) seguidos de los esquizontes multinucleares, los que al romperse, liberan más merozoitos.

P. falciparum, presenta una etapa de cito-adherencia en la cual los parásitos de adhieren a las células endoteliales dentro de la microvasculatura. Precisamente, esas altas concentraciones desencadenan una situación compleja que lleva a los cuadros agudos de la malaria cerebral, edema pulmonar no cardiogénico e IRA

La anemia se ocasiona por la lisis de los eritrocitos tanto infectados como libres del parásito, así como por la supresión de la hematopoyesis y por el incremento en la remoción de los glóbulos rojos por el bazo; con el tiempo la infección palúdica induce trombocitopenia y hepato-esplenomegalia.

Precisamente la hemozina se acumula en las cK las cuales muestran hiperplasia, pudiéndose identificar dentro de ellas al pigmento, además existen zonas de necrosis centro lobulillar. Es característica la hepato-esplenomegalia, dolorosa. La ictericia es consecuencia de la hemólisis, e incluso en casos muy graves, sobre todo los ocasionados por *P. falciparum* (paludismo maligno) puede haber EH. Da la impresión que el daño que se produce en el huésped, se lo ocasiona él mismo, al darse una gran liberación de factores de necrosis tumoral lo que hace que se expresen moléculas de adhesión, con lo que las células infectadas se pegan al endotelio vascular.

Babesia (V. Babeş 1854-1926) es un género de protozoarios que se comportan como parásitos obligados de los glóbulos rojos, y son los causantes de la llamada babesiosis humana. Precisamente ésta fue la primera enfermedad infecciosa relacionada con la transmisión por artrópodos. *Babesia* spp. Taxonómicamente se relaciona con los organismos que causan paludismo (*Plasmodium spp*), toxoplasmosis (*Toxoplasma gondi*) y criptosporidiosis (*Cryptosporidium*).

Los trofozoitos de *Babesia microti*, causante de la mayoría de los casos humanos, se reproduce únicamente en los GR en donde se generan los merozoitos, los cuales al salir del GR lo destruyen por lo que la anemia hemolítica es una de sus principales características clínicas, llegando a ser tan seria que puede desencadenar hipoxia tisular. También cursa con hepato-esplenomegalia, pero el compromiso hepático es mucho menos frecuente y grave que en el paludismo.

Las *leishmaniosis* son un grupo de enfermedades parasitarias que tienen manifestaciones cutáneas, muco-cutáneas y viscerales, ocasionadas por protozoarios intracelulares de género *Leishmania* (W. Leishman 1865-1926) que son transmitidos en por jejenes de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* en Europa y América respectivamente.

La leishmaniosis visceral o kala-azar (Hindú “fiebre negra) es ocasionada por el complejo de *Leishmania donovani*. *Leishmania* spp son patógenos intracelulares obligados que infectan a las células hematopoyéticas de la línea monocito/macrófago, a los que invade mediante fagocitosis. Una vez dentro de ellos, socaba su función normal con lo que escapan a la respuesta inmune innata, por lo que no se puede montar una respuesta inmunológica antígeno específica, no se pueden reproducirse, ni son capaces de generar una respuesta humoral contra los antígenos de la *Leishmania*. La leishmaniosis visceral es una enfermedad crónica, sistémica, que cursa con hepato-esplenomegalia, lifadenopatía, pancitopenia pérdida de peso, y debilidad, que de no tratarse es mortal. Precisamente esto explica porque se les suele encontrar en los fagocitos de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la

médula ósea. Los parásitos se encuentran dividiéndose dentro del fagolisosoma de las cK hepáticas. Precisamente las células parasitadas, suelen formar granulomas, los que al sanar generan una gran fibrosis que da una apariencia semejante a la de la cirrosis hepática, pero con la característica de que sólo en raras ocasiones es crónica.

Infecciones hepáticas por helmintos.

Las helmintiasis (Gr. *helminis* = gusano) son muy comunes mundialmente, y un dato muy característico, además de las manifestaciones hepático-biliares, es la eosinofilia; sus características propias a *sus ciclos de vida* son las que determinan sus manifestaciones clínicas. Los estadios iniciales de invasión y migración, constituyen un estímulo inmunológico muy potente, mientras que en las etapas tardías cuando ya se han enquistado o han sido anulados, pueden ser silenciosos inmunológicamente e incluso asintomáticos. Ese patrón bifásico, se puede observar en las infecciones iniciales con ascaris, fasciola, esquistosoma, opistorquiasis y triquinela; pero **no** es común en infecciones por los anquilostomas o toxocara, en los cuales debido a la respuesta inflamatoria prolongada, la eosinofilia es persistente.

Los helmintos que más infectan al hígado son nematodos (Gr. *nēma* = hilo, fibra, hebra + *eidōs* = forma), céstodos (Gr. *Kestos* = cinto, faja) y tremátodos (Gr. *trēmatōdēs* = agujerado, acribillado).

Los gusanos del género *Echinococcus* ocasionan la enfermedad hidatídica y *Echinococcus granulosus* infecta a los perros por lo que se trasmite por sus heces. Es el agente etiológico de la equinococosis cística que es la manifestación clínica de hasta el 95% de los casos de esta helmintiasis (2 a 3 millones de casos en el mundo); el hígado es el sitio “preferido” por *E. granulosus*, pero también suele afectar al bazo, riñón, pulmón, cerebro e incluso huesos, sitios en donde se desarrolla el llamado quiste hidatídico dentro del que se producen abundantes escólex (Gr. *skōlēkos* = gusano). *E. granulosus* tiene algunas variantes genéticas lo que ha dificultado el desarrollo de vacunas y de los reactivos diagnósticos. En su ciclo natural los perros y otros cánidos son sus huéspedes definitivos y los ungulados (borrego, cabra, cerdo, caballo, etc.), son huéspedes intermedios. La fase inicial de la infección siempre es asintomática. Habitualmente, los quistes pequeños (menos de 4 cm), bien encapsulados y calcificados no causan gran daño y permanecen asintomáticos. La morbilidad depende del número, tamaño y del estado activo o inactivo del quiste, el órgano comprometido, la localización de la lesión dentro del mismo, la presión del quiste sobre las estructuras del mismo y claro los mecanismos de defensa del huésped.

Después del quinto día de ingestión de los huevos del parásito, aparece una pequeña vesícula de 60 a 70 μm de diámetro, con una capa interna celular germinal, y una externa laminar sin células. Este endoquiste, se va expandiendo lentamente despertando una reacción granulomatosa en el huésped, seguida de otra fibrosa que da origen a una capa de tejido conectivo conocida como periquiste. Como ya se mencionó los quistes pueden ser de diferente tamaño, y los más comunes van de 1 cm a 15 cm, pero se llegan a encontrar algunos >20 cm de diámetro. Algunos son univesiculares pero en ocasiones se forma quistes hijos. No se sabe en cuanto tiempo

aparecen los proto escólex dentro del quiste pero casi siempre se identifican en quites de entre 5 y 20 mm de diámetro, por ahí del décimo mes posinfección, sin embargo algunos permanecen “estériles”. En áreas infestadas, ocasionalmente co existen con infección por *E. multilocularis*, la que es endémica entre roedores y zorros.

El crecimiento del quiste, comparado con el que se localiza en el pulmón, habitualmente es lento en el hígado, sin embargo si son varios, en el suele haber diferencias en su desarrollo, aún así muchas veces son asintomáticos y sólo una cuarta parte desarrollan alteraciones en las pruebas de función hepática, aunque claro llegan a desarrollar hepatomegalia, HP, colestasis, cirrosis biliar y ascitis. Cuando el quiste se rompe hacia la cavidad peritoneal puede ocasionar anafilaxis o generar quistes secundarios; si se abre hacia el árbol biliar ocasiona colangitis y colestasis; en caso de contaminación bacteriana se produce un absceso séptico. A pesar de que se pueden identificar por métodos de imagen, el diagnóstico específico por medios de laboratorio no siempre es simple ya que a pesar de tener alta sensibilidad (más del 95%) la especificidad a menudo no es muy satisfactoria, además de que entre el 10% y el 20% de ellos no producen anticuerpos séricos específicos (IgG). En casos dudosos es muy útil el estudio del líquido obtenido por aspiración.

La *equinococosis alveolar hepática*, ocasionada por *E. multilocularis*, cursa con quistes alveolares y una proliferación exógena que va invadiendo progresivamente al parénquima hepático, generando lesiones conformadas por grupos de quistes pequeños y componentes sólidos, infiltrantes y poco definidas. Es una lesión que invade las venas hepáticas, las vías biliares e incluso las estructuras del hilio encontrándose escólex invasores de las estructuras de una manera “desenfrenada” ocasionando necrosis, colangitis, abscesos sépticos, e incluso HP y cirrosis biliar. La invasión también suele ser “metastásica” de tal manera que con frecuencia el diagnóstico se efectúa en estados muy avanzados en los que la única alternativa de manejo es el trasplante hepático; además se puede diseminar al peritoneo, riñones, glándulas suprarrenales y huesos. *E. vogeli* produce quistes múltiples en el hígado y otros órganos, pudiendo llegar a la insuficiencia hepática.

Toxocara canis se adquiere por geofagia (Gr. *geo* = tierra) o contacto con caninos, las larvas entran a través de la pared intestinal a los nódulos linfáticos y los vasos y es así como llegan a hígado, pulmones, ojos y cerebro. Precisamente en su localización hepática generan lesiones pequeñas (habitualmente menores a un cm), ondulares, hipodensas, aunque en ocasiones semejan abscesos de entre 7 cm y 10 cm de diámetro, la apariencia macroscópica de la superficie hepática es muy semejante a la que se ocasiona por metástasis múltiples o un proceso miliar. Microscópicamente se aprecian granulomas consistentes en agregados de eosinófilos y otras células inflamatorias, así como tejido necrótico. Las larvas de *T. canis* son de menos de 500 µm. de largo, nunca maduran en el humano y **no entran** al árbol biliar.

Capillaria hepatica, rara vez afecta al humano, pero cuando lo hace, produce lesiones hepáticas semejantes a abscesos, y granulomas, así como hepatomegalia. Los huevecillos de *C. hepática* se identifican con alguna facilidad en las muestras de biopsia hepática. La enfermedad afecta más a niños pobres que están en contacto con ratas y viven en condiciones sanitarias precarias.

La *ascariasis* (ascaridiasis) es muy común mundialmente. Ocasionalmente, los parásitos entran al duodeno y llegan a invadir el árbol hepato biliar a través del ampulla de Vater, pudiendo ocasionar obstrucción mecánica, colangitis o colecistitis, también se han hallado restos del gusano en cálculos biliares lo que sugiere que estos pueden ser un nido de formación de litos, al igual que los pueden ser sus huevos; en ocasiones se asocian a abscesos piógenos. El tratamiento médico antihelmíntico no llega a las vías biliares, y de hecho no es conveniente que se mueran dentro de los conductos, ya que esto llega a desencadenar una gran reacción inflamatoria lo que podría ocasionar estenosis. El US habitualmente identifica la presencia del parásito y es posible extraerle por vía transduodenal en muchos casos por endoscopia, aunque en ocasiones se requiere exploración quirúrgica abierta de las vías biliares.

Clonorchis sinensis, también es capaz de emigrar desde el duodeno hacia el árbol biliar en donde se asocia a cálculos intrahepáticos, colangitis piógena recurrente, cirrosis, colelitiasis, pancreatitis, y quizá por la inflamación crónica y las estenosis que ocasiona, existe una evidente predisposición a desarrollar colangiocarcinoma. La *colangio hepatitis oriental*, que predomina en Japón y otras zonas del sudeste asiático, se caracteriza por bacteremia portal lo que da origen a sepsis y a la formación de cálculos de pigmentos. El 10% de estos casos se complican con colangiocarcinoma, por lo que la relación no se debe considerar fortuita, y lo más probable es que la gran inflamación crónica va seguida de hiperplasia epitelial y displasia; tampoco debe llamar la atención el hecho de que en estos casos la lesión maligna sea multifocal ya que los parásitos se llegan a encontrar hasta en los conductos biliares secundarios.

Opisthorchis viverrini, *Opisthorchis felineus* y *Dicroelium dendriticum* son muy cercanos a *C. sinensis* y también ocasionan complicaciones biliares muy graves. En todos estos casos es posible hallar en la bilis a las lombrices, incluso la obtenida por punción o por los drenajes, incluyendo la sonda T.

Fascioliasis es una zoonosis helmíntica, endémica en muchas partes del mundo, ocasionada por *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica* las que al afectar al árbol biliar se llegan a presentar como una infección aguda o crónica del mismo. Se adquiere por el consumo de vegetales frescos y de plantas de agua fresca contaminados por las meta cercarias, las que provenientes de las heces del ganado bovino contaminado, se adhieren a ellos. Desde luego, también se suele adquirir por la ingesta de agua contaminada y los caracoles son el huésped intermedio. Atravesan la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal y penetran la cápsula hepática unos cuantos días después de su ingesta. Una vez dentro del parénquima hepático, empiezan a madurar y se toman de entre dos y cuatro meses, para emigrar hacia los conductos biliares gruesos, dentro de los cuales de anclan por medio de dos chupones y su tegumento espinoso. Precisamente la migración de las larvas ocasiona una fase aguda de la enfermedad y su llegada a la edad adulta, con su paso a las vías biliares, determina la llamada fase crónica. En la primera existe hepatomegalia dolorosa, y hasta en un cuarto de los casos, esplenomegalia. La segunda fase, puede ser asintomática (latente) por muchos años, con algún ataque al estado general inespecífico, o pueden darse manifestaciones agudas como cólico

biliar u obstrucción biliar y/o sus complicaciones. No es raro que por la infección haya anemia, quizá por hemorragia crónica hacia la luz biliar (hemobilia). Las pruebas de imagen y la colangiografía retrógrada, suelen reflejar tanto en las vías biliares como dentro de la vesícula, un defecto de llenado en forma de media luna que corresponde a parásito adulto, llegándose incluso a verles en movimiento; ocasionalmente el contorno de la vía biliar muestra zonas estrechas irregulares y otras con dilatación fusiforme. A largo plazo puede ser causa de cirrosis biliar y colangitis esclerosante secundaria. El diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas. El manejo se hace con derivados del abendazol, pero el praziquantel no es de utilidad.

Infecciones hepáticas por hongos.

La *candidiasis invasiva* es la principal causa de muerte asociada a infecciones por hongos. Existen 17 especies diferentes de *Candida* pero los responsables de la mayoría de las infecciones son por *Candida albicans* con hasta el 50% de los casos fatales, *Candida glabrata* en segundo lugar y en menor proporción *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*; desgraciadamente han aparecido otras especies de *Candida* spp. las cuales son resistentes a los triazoles y/o a amfotericina B. Estos hongos habitualmente atacan a sujetos inmunocomprometidos y a aquellos hospitalizados por enfermedades graves, hoy en día se les debe considerar, dada su frecuencia, como un serio problema de salud pública. Entre los factores que contribuyen al incremento de casos se encuentra la expansión exponencial de sujetos con problemas inmunológicos relacionados con las alteraciones de las barreras mucosa y cutánea, defectos en el número y función de los neutrófilos o de la inmunidad mediada por células, alteraciones metabólicas, extremos de la vida, el extendidísimo empleo de antibióticos de amplio espectro, y desde luego el manejo con quimioterapia y trasplantes. Sin duda son de temer en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, particularmente las leucémicas, tratados con quimioterapia, o sometidos a trasplante de médula ósea. Todo paciente dentro de los grupos mencionados, febril, que se queje de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, con elevación sin causa aparente de la fosfatasa alcalina y neutropenia, debe ser considerado como portador de candidiasis hepato-esplénica, la que es una variante o componente de la forma invasiva o diseminada. En ocasiones también se elevan los niveles de ATs y bilirrubinas. Las lesiones hepáticas suelen ser abscesos pequeños o grandes siendo el resultado de la invasión fúngica por vía de la arteria hepática o a través de la vena porta. Esto se aprecia por medio del US, TAC y/o RNM, identificándose en ocasiones también en el bazo. El diagnóstico de una lesión infectada, podría no ser del todo difícil, el problema es la determinación del agente causante ya que el hemocultivo es de baja sensibilidad y no es fácil aislar al hongo, cuya identificación plena es por demás importante ya que existen como ya se dijo, varias especies, algunas de ellas resistentes a las drogas de elección para el tratamiento inicial de este gravísimo proceso infeccioso, cuyo éxito radica en que sea *preciso* desde el punto de vista de la especie responsable, *adecuando* en cuanto a la sensibilidad del microorganismo a la droga elegida, y lógicamente lo suficientemente *prolongado* para obtener resultados satisfactorios. Por ende, son vitales los estudios por medios

específicos de laboratorio, y desde luego muy útiles. En las biopsias hepáticas, se identifica necrosis con abscesos microscópicos y las típicas levaduras o hifas (que no permiten a identificación absoluta en cuanto a especie); durante la laparoscopia es posible apreciar los nódulos relativamente grandes, aunque sin que sean típicos.

Histoplasma capsulatum, es un hongo dimórfico ya que a la temperatura corporal es semejante a levadura, y de moho lo es a la ambiente; se encuentra en tierras ricas en nitrógeno como son aquellas en las que se acumula el guano. Se adquiere por inhalación, siendo fagocitado por los neutrófilos y macrófagos alveolares en donde se convierte a su fase de levadura siendo capaz de sobrevivir dentro de las células. Los macrófagos lo transportan hacia los nódulos linfáticos mediastinales e hiliares y de ahí se disemina, por vía hematogena hacia el sistema retículo endotelial. Con el tiempo, se desarrolla inmunidad específica mediada por células contra *H. capsulatum*, en lo que sería el típico ejemplo de la importancia del sistema inmune mediado por células vs. los hongos. El tránsito hematogeno rara vez da síntomas, sin embargo en sujetos inmunodeprimidos, se puede diseminar rápidamente, ocasionando IRA e insuficiencia suprarrenal aguda, identificándose hepato-esplenomegalia. En la forma crónica, también están crecidos el hígado y el bazo asociados a fiebre y linfadenopatía. En las biopsias hepáticas se suelen identificar las levaduras que tienen una forma oval, muy uniformes y de entre 2 a 4 μm , así como granulomas y necrosis caseosa (tinciones de eosina o de hematoxilina-eosina), lo que le hace un método sensible para el diagnóstico. También es de utilidad la determinación de los niveles del antígeno al polisacárido de la pared celular en orina, el que excepcionalmente se llega a identificar en las presentaciones pulmonares o hiliares crónicas. Se manejan habitualmente con azoles o amfotericina B.

Neoplasias hepáticas.

Actualmente, se detectan muchas masas hepáticas de manera “accidental” al efectuarse rastreos con US, ya sea para un estudio de rutina o porque el paciente presente alguna sintomatología que amerite el estudio. El descubrimiento de estos “incidentalomas”, en ocasiones ayuda al clínico para confirmar un diagnóstico, pero en otra incrementa sus problemas ya que podrían existir discrepancias entre los datos clínicos y el descubrimiento inesperado de una tumoración hepática.

La mayoría de los tumores del hígado, son metástasis provenientes del tubo digestivo a través de la porta, o de otros sitios distantes como la mama, los que llegan a través de la arteria hepática. Los “propios” del hígado al igual que en toda la economía suelen clasificarse en benignos y malignos.

Neoplasias hepáticas benignas.

Las más comunes son el hemangioma, la hiperplasia focal nodular y el adenoma, siendo más raros los lipomas y angiolipomas.

En el hígado, los *hemangiomas cavernosos*, después de la piel, son el sitio en donde más se localizan y también se llaman hemangio-endoteliomas. Se encuentran en aproximadamente el 4% de la población, y si bien afectan a todos los grupos de población, incluyendo los recién nacidos, son más comunes en las mujeres adultas.

La mayoría son pequeños y asintomáticos, pero en ocasiones son grandes los que cuando sangran llegan a dar cuadros de dolor abdominal agudo ocasionados por hemorragia o trombosis dentro del tumor; no es excepcional que se llegue a identificar más de uno de ellos. Aunque tradicionalmente se ha considerado que los hemangiomas del adulto son estables y ya no crecen, en la práctica hay evidencia de que esto no es del todo cierto y que algunos, al paso de los años, si siguen incrementando su volumen; donde no parece haber duda es en el hecho de su posible crecimiento durante el embarazo o a consecuencia de la administración de estrógenos. Histológicamente se identifican muchos canales vasculares recubiertos de una sola capa de endotelio que está separada y sostenida por septos fibrosos, en ocasiones se identifican puentes arterio-venosos o porto-venosos. Se han descrito en los niños insuficiencia cardíaca y algunos con la llamada secuencia de Kasabach-Merrit. A veces en los espacios vasculares se encuentran trombos; lógicamente rara vez se toman biopsias por el riesgo de hemorragia. En general en los pequeños se recomienda una conducta conservadora, pero si son gigantes y sintomáticos es posible que se considere su resección; existen algunos reportes de casos tratados con trasplante hepático. No existe evidencia de que se malignicen.

La *hiperplasia focal nodular* es, después de los hemangiomas, la neoplasia hepática más común. Posiblemente, sean hiperplasias del desarrollo relacionadas con una alteración vascular, como podría ser una trombosis venosa o una lesión en araña. El hecho de que sean más comunes en mujeres obligan a pensar que tengan una influencia hormonal, sobre todo en los años de fertilidad. Al igual que el hemangioma, la mayoría de éstas lesiones se diagnostican al azar por medio del US. Es muy importante que se diferencie del adenoma hepático, ya que ésta hiperplasia nunca sufre degeneración maligna ni tiende a romperse, por lo que el tratamiento más apropiado, independientemente de su tamaño, es la observación. Se trata de una lesión bien circunscrita, la mayoría de las veces solitaria, aunque se han reportados algunos casos con lesiones múltiples las que en su centro tienen tejido cicatrizal. La mayoría de las lesiones son menores de 5 cm y microscópicamente están compuestos de hepatocitos normales, cK, conductos biliares y los componentes de la triada biliar, pero sin estructuras portales anormales. Dado que se trata de una hiperplasia, el tejido se ve desordenado, pero no se identifican hepatocitos anormales, siendo prominentes los conductos biliares y los vasos arteriales que están engrosados, sobre todo en el tejido fibroso central. Ya que tienen una excelente irrigación, es excepcional que se necrosen, sangren o se calcifiquen. Las lesiones producen una alteración en el contorno de la superficie hepática o desplazan las estructuras vasculares dentro del parénquima.

El *adenoma hepático* es menos frecuente que la hiperplasia focal nodular, y su frecuencia está relacionada con el empleo de anticonceptivos orales o el embarazo, durante el cual crecen seguramente por la hiperestrogenemia gestacional, también se les ha asociado a la enfermedad hepática por acúmulo de glucógeno. La lesión puede ser asintomática, pero no es rara que sea descubierta por la enferma o el clínico al palpar el cuadrante superior derecho del abdomen. Cuando sangra o se infarta, se vuelve dolorosa; desgraciadamente también se puede romper espontáneamente y entonces la paciente se presenta con un cuadro abdominal

agudo y choque; precisamente esa es una de las indicaciones por las que se debe considerar el tratamiento quirúrgico, la otra la posibilidad de que se torne maligno. Habitualmente se trata de una lesión única, bien encapsulada, de entre 8 cm y 15 cm. Microscópicamente está compuesta de hepatocitos, habitualmente normales pero con algunas atipias moderadas, característicamente las cK y los conductos biliares, están ausentes o de existir, son muy escasos. Ocasionalmente presentan calcificaciones y grasa lo que ayuda a su identificación por medio de técnicas de imagen. El manejo inicial es la suspensión de los anticonceptivos, y de no existir regresión, la resección quirúrgica, sobre todo en mujeres que piensan embarazarse; además es posible que tengan cierto potencial maligno. Dada su vascularidad, la biopsia es un procedimiento de alto riesgo.

Los *lipomas hepáticos* son bastante raros, pero no hay que olvidar que se asocian con los angiomiolipomas renales y la esclerosis tuberosa. Son lesiones asintomáticas que se suelen identificar por US.

Los *angiomiolipomas hepáticos*, a diferencia de los anteriores, cuyo origen se determina por tecnologías de imagen, requieren de la biopsia para su diagnóstico; son rarísimos.

Los *depósitos focales de grasa* habitualmente son periligamentosos o periportales con una apariencia ecogénica homogénea que no altera o distorsiona a las estructuras vasculares, sin embargo, su distribución en parches, hacen que se le suelen confundir con una neoplasia.

Los *hamartomas mesenquimatosos* del hígado son, el segundo tumor benigno en los niños y se presentan como masas multiquísticas que llegan a tener unos 30 cm de diámetro y pesar hasta 3 kg.

Los *tumores miofibroblásticos inflamatorios*. También conocidos como pseudo tumores inflamatorios, son unas lesiones proliferativas raras, de etiología desconocida, que se pueden presentar a cualquier edad y en cualquier órgano. Las lesiones tumorales son duras, sólidas y están compuestas de mio fibroblastos con una mezcla de células plasmáticas, linfocitos e histiocitos en un estroma de colágeno. A menudo se confunden con una lesión maligna, y si se localizan en el hilio hepático, llegan a ocasionar obstrucción biliar y flebitis portal. En ocasiones para su manejo se requiere trasplante hepático.

Neoplasias hepáticas malignas primarias.

Casi todas las son carcinomas hepato-celulares, pero también se encuentran hemangio endoteliomas epiteloideos y hepatoblastomas.

Los *carcinomas hepato-celulares*, son las lesiones malignas más comunes de la glándula hepática, se les encuentra en todas partes del mundo, sin embargo son más frecuentes en el sudeste asiático; se presentan en una proporción macho: hembra de 4:1; sin duda es una de las neoplasias malignas sólidas más comunes. La mayoría de los pacientes tienen el antecedente de cirrosis, sobre todo la relacionada con hepatitis B y C. Si se acepta que la hepatitis C seguirá amentando de manera epidémica, seguramente para el año 2020 se habrá incrementado el número de casos de este tipo de cáncer hasta en un 81%. También se asocian a la cirrosis por alcohol. Habitualmente el diagnóstico se hace tardíamente cuando el tumor se ha vuelto no

reseccable, sin embargo actualmente se considera que si a los pacientes con cirrosis se les somete a un riguroso seguimiento, ésta tendencia podrá revertirse, aunque el asunto no es fácil ni barato, dado el comportamiento endémico de la cirrosis y los costos que esto representa, sobre todo si no se cuenta con todas las modalidades de tratamiento, incluyendo el trasplante hepático. El tumor puede crecer como un nódulo solitario, pero también lo hace a manera de múltiples lesiones pequeñas, o como una masa infiltrante de bordes poco definidos; la mayoría de las masas se identifican cuando estas ya son grandes y expansivas o con márgenes indefinidos y con proyecciones hacia el parénquima circundante. Las lesiones expansivas tienen mejor pronóstico ya que habitualmente están bien demarcadas, son nodulares y con frecuencia encapsuladas, en contraste, el pronóstico de las irregulares, es más malo porque sus márgenes son poco definidos e invaden con más frecuencia a la porta o a las venas hepáticas; no es raro encontrar un patrón “mixto” expansivo-infiltrante. Existe un subtipo histológico, en general de mejor pronóstico, denominado *carcinoma fibrolaminar* que se encuentra en pacientes más jóvenes (adolescentes y adultos jóvenes) sin enfermedad hepática previa. En ellos los niveles de alfa feto proteína habitualmente son normales, y los tumores son solitarios, bien diferenciados y encapsulados por tejido fibroso; la biopsia confirma el diagnóstico.

El *hemangioendotelioma epiteloide* es un tumor maligno de origen vascular bastante raro que se presenta en los tejidos blandos de los adultos como el pulmón y el hígado. Muchos enfermos llegan a sobre vivir más de cinco años. Habitualmente son masas hipocóicas únicas que tienden a unirse a otras dando una masa relativamente grande, localizada en la periferia hepática en donde la cápsula se suele retraer hacia adentro por la fibrosis (¿desmoplasia?) que produce el tumor, lo que le da un signo muy característico y casi patognomónico, aunque esto también sucede en las zonas de metástasis periféricas tratadas con quimioterapia, y en los tumores que causan obstrucción biliar y atrofia de un segmento. La biopsia es útil para el diagnóstico, siempre y cuando se efectúen tinciones inmunohistoquímicas.

El *hepatoblastoma*, es un tumor embrionario. El 90% de los casos de presentan, como una masa asintomática en los niños de al rededor de los cuatro años de edad, lo que explica porque cuando se detectan ya son tumores multinodulares gigantescos; constituyen el 28.3% de los tumores hepáticas malignas en éste grupo de edad. Es más común en los prematuros y en los productos de madres fumadoras. Se encuentran elevados los niveles de α_1 -fetoproteína y en los que tienen más de 100 el pronóstico es bastante malo, sin embargo los que tienen una histología meramente fetal evolucionan mejor; si bien los niveles altos del marcador y la tumoración, hacen el diagnóstico, los niveles bajos no la excluyen. Se suelen diseminar al pulmón y a estructuras contiguas, algunas veces se rompen ocasionando hemoperitoneo. Cuando secretan gonadotrofinas ectópicas, llegan a generar pubertad precoz. La biopsia confirma el diagnóstico, sin embargo ésta sólo se debe hacer cuando se haya tomado la opinión del cirujano que manejará el caso. La quimioterapia y la resección constituyen los mejores recursos de manejo, sin embargo en algunos casos de tumores centrales con compromiso de estructuras vasculares que requieren resecciones de altísimo riesgo, es posible que el trasplante hepático sea una buena alternativa.

El *sarcoma indiferenciado* (embrional) es un tumor mesenquimatoso altamente maligno, que afecta a niños de entre 5 y 10 años de edad; el angio-sarcoma es otro tumor bastante letal. Afortunadamente ambos son raros.

Ya se comentó, que las *metástasis* son las lesiones malignas más comunes del hígado; cuando se identifican el pronóstico de los enfermos cambia dramáticamente. La mayoría se originan por vía hemática, sin embargo se llegan a dar por diseminación linfática de lesiones gástricas, pancreáticas, ováricas o provenientes del útero. En ocasiones son la primera manifestación de una neoplasia maligna cuyo primario en algunas ocasiones, no llega a identificarse aún durante la autopsia (primario desconocido).

Las vías biliares.

“Aquellos que pueden hacerte creer en absurdos, son capaces de hacerte cometer atrocidades”.

Voltaire (1694-1778)

El sistema de drenaje biliar, incluyendo a la vesícula, debe considerarse como una sola entidad funcional.

Las enfermedades de la *vesícula biliar*, y particularmente la colelitiasis, sin duda son una de las principales patologías quirúrgicas que manejan los cirujanos generales contemporáneos; precisamente el desarrollo de las técnicas de invasión mínima, entre otras cosas ha venido a aliviar la carga hospitalaria que significaba el manejo posoperatorio de estos enfermos. Las enfermedades de la vesícula se presentan en todo el mundo y genera miles de visitas médicas anuales; de hecho se gastan sin exagerar, varios *billones* de dólares para el manejo integral de esta patología.

No hay que olvidar desde luego, que no toda la patología vesicular está relacionada con los litos, ni que su presencia siempre es la causa de los síntomas del paciente.

Litiasis biliar y sus consecuencias.

Las “piedras”, se pueden ubicar en prácticamente todos los niveles del árbol biliar y casi todas sus complicaciones se relacionan con la obstrucción, la cual se puede dar en las ramas secundarias intrahepáticas, a lo largo de la vía biliar principal, en el ámpula de Vater o a nivel del conducto cístico. Más allá del sistema biliar, se llegan a impactar en el intestino medio, habitualmente a nivel del íleon.

El advenimiento del US, ha permitido tener una mejor idea de la prevalencia de la enfermedad, lo que anteriormente únicamente ofrecían las autopsias. Si bien es cierto los cálculos biliares son más frecuentes en los países “occidentalizados”, a partir de la segunda mitad del siglo XX, se incrementaron en los países asiáticos y africanos, en los que también se notó un cambio de litos de pigmento hacia litos de colesterol, lo que se ha atribuido a la sustitución paulatina de las dietas en esas zonas, consumiéndose actualmente menos fibra y proteína, con un incremento notable en el consumo de grasa y menús de comida occidental importada. También se aprecian diferencias en relación el sitio en donde se asientan dentro del sistema

biliar, de tal manera que los cálculos de colesterol son los residentes más comunes de la vesícula, mientras que los de pigmento prefieren a los conductos biliares.

El *origen* de los cálculos siempre ha sido motivo de investigación y ha generado muchas teorías; lo que es innegable es el hecho de que todos resultan de la precipitación de algunos componentes poco solubles de la bilis que se precipitan en una matriz tridimensional de mucinas y proteínas. Entre esos componentes, se incluyen colesterol, bilirrubinatos de calcio y sales de fosfato, carbonato y palmitato de calcio; la matriz consiste de gluco proteínas poliméricas de mucina y polipéptidos pequeños. De acuerdo a su composición, son de colesterol, pigmento negro y pigmento amarillo, cada uno de los cuales tiene una estructura única, así como características epidemiológicas y de riesgo muy propias a cada uno. La patogénesis de cada tipo se define en base a sus propiedades físico—químicas y la diferencia entre ellos se origina por los cambios en los lípidos y los lipo pigmentos de la bilis vesicular.

Los *cálculos de colesterol*, constituyen el 80% de los encontrados en los países occidentales. Su principal componente son cristales de mono hidrato de colesterol (>50%) además de sales de calcio, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos. Tienden en general a ser grandes (hasta 4.5 cm). Microscópicamente se ven cristales largos y delgados que están unidos por una matriz de gluco proteínas mucinosas. De manera muy característica, además de ser los que predominan en la vesícula biliar, crecen en ese ambiente que es estéril. Para que se formen requiere que la bilis se sobre sature de colesterol, y que además de nucleación acelerada, exista hipomotilidad vesicular con la consiguiente estasis biliar. Aún existen algunas lagunas (¿mares?) para una explicación fehaciente, pero se considera que los tres elementos señalados, son fundamentales para que se de este fenómeno.

El US ha permitido identificar rutinariamente al llamado *lodo biliar*, el cual también se llama microlitiasis, pseudo litiasis y enfermedad microcristalina. El “cieno” biliar se define como un líquido viscoso que resulta de la precipitación de solutos de la bilis y que se asienta en las zonas de declive de la bolsa biliar. Microscópicamente el lodo está compuesto de cristales de mono hidrato de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio, rodeados por un gel mucinoso. Éste cieno también contiene residuos de complejos lípido—proteicos y xenobióticos (químicos ajenos al sistema biológico). La historia natural del lodo biliar varía considerablemente y de hecho es impredecible. Una vez que se forma, puede desaparecer del todo para recurrir después o nunca volver hacerlo, pero también llega a progresar a litiasis. De hecho su presencia, sugiere un desequilibrio entre la producción de mucina y su eliminación y parece avisar que ya se ha puesto en marcha un proceso de nucleación. Dentro de las complicaciones de su presencia (al igual que con los cálculos), se describen cólico biliar además de colangitis y pancreatitis agudas. Aún falta mucho por explicar en relación al lodo biliar, pero ya se sabe que se asocia a problemas de hipomotilidad o estasis vesicular como sucede en la pérdida rápida de peso, embarazo, ayuno prolongado y administración prolongada de nutrición parenteral total. Cosa curiosa en éste último grupo de enfermos, es el hecho de que en cuanto se reinicia la alimentación fisiológica, el lodo desaparece.

Realmente se sigue especulando sobre los factores que predisponen a la formación de cálculos de colesterol. La extraordinaria variación de la enfermedad en las poblaciones es muy compleja e incluye probablemente la interacción entre genes y factores ambientales. Se sabe de una predisposición en ciertos grupos étnicos como los autodenominados “gente del río” que radican en Arizona (los antropólogos los conocen más como indios Pima), lo que obliga a pensar en una predisposición genética. Parece ser también que hay más casos entre los familiares en primer grado de quien tiene litiasis. No queda duda que el riesgo de padecerles aumenta a medida que se envejece (1%-3% por año), que se tiene más riesgo si se es mujer (3:1), sobre todo gorda, que haya perdido peso, o sometido a puenteo gástrico después del cual hasta el 40% de los pacientes, presentan litos durante los seis meses consecutivos al procedimiento. El embarazo también es predisponente, como probablemente lo sean las de enfermedades del íleon, la hipertrigliceridemia, la diabetes, el uso de estrógenos, así como de los análogos de la somatostatina (octreótido), e incluso de alguna cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona.

Los *cálculos de pigmento* son muy frecuentes en Asia, en el mundo occidental ocupan el 20%. Como ya se señaló, se clasifican en los tipos negros y café, cada uno de los cuales tiene una morfología única, así como su propia patogénesis y asociaciones clínicas. En general al igual que los precedentes, aumentan su frecuencia con la edad y predominan en mujeres.

Como su nombre lo indica se forman por la precipitación de la bilirrubina en la bilis, lo que podría suceder por un incremento en la concentración de calcio iónico, o un aumento en los aniones libres en la bilis, como sucedería en casos de incremento en los niveles de bilirrubina conjugada, tal como sucede en la hemólisis crónica por cirrosis o enfermedad falciforme. También, podría ser el resultado de un incremento en la síntesis de bilirrubina libre ocasionado por el incremento de la β -glucuronidasa, que hidroliza a la bilirrubina conjugada creando su forma libre.

El bilirrubinato puro de calcio, es el principal componente de los *cálculos negros*, pero también contienen carbonato y fosfato de calcio a manera de polímeros con gluco proteínas de la mucina. Se forman en el ambiente estéril de la vesícula, y se les encuentra, como ya se señaló, en pacientes con hemólisis (esferocitosis hereditaria, anemia falciforme, síndrome de Gilbert, fibrosis quística, cirrosis, etc.). También están predispuestos aquellos con enfermedad de Crohn y los que han sido sometidos a resecciones del íleon. Para su formación se requiere hipersecreción de conjugados de la bilirrubina y un defecto en la acidificación de la bilis. En la hemólisis crónica, por la acción de la β -glucuronidasa, se incrementan hasta en 10 veces los conjugados de la bilirrubina (mono glucurónidos), los cuales al des conjugarse forman sales de calcio o de fosfato las que se precipitan. El 15% de los cálculos en niños con enfermedad falciforme son de pigmento y se les encuentra incluso antes de los 10 años de edad, y claro no debe sorprender que el 50% lo padezcan a los 22 años. La complicación más común de la esferocitosis hereditaria es la colelitiasis la que aqueja hasta el 50% de los pacientes; en ella la elevada concentración de bilirrubina mono conjugada actúa como la fuente de bilirrubina no conjugada la cual se precipita con el calcio.

Los *cálculos de pigmento cafés*, están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y cantidades variables de colesterol y proteínas. Son el resultado de la infección crónica de la bilis la cual casi siempre se debe a la colonización del árbol biliar por organismos entéricos. La bacteria que se aísla con más frecuencia de los cálculos cafés es *Escherichia coli*, seguida de *Bacteroides* y *Clostridium*. Sin embargo a medida que se han mejorado los servicios salud, en las poblaciones en los que eran habituales, han ido disminuyendo, habiéndose aumentando los de colesterol. A diferencia de los otros dos tipos, estos se encuentran con más frecuencia dentro de los conductos intra y extrabiliares, más que dentro de la vesícula en donde rara vez se llegan a desarrollar a consecuencia de colecistitis aguda.

También se les ha asociado a algunas infecciones del árbol biliar por parásitos (*Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*), se supone como ya se mencionó anteriormente, que los huevos o el propio parásito estimulan su formación. El responsable de éstas piedras, es el exceso de bilirrubina no conjugada insoluble, y se supone que también interviene la estasis en los conductos, así como una infección anaeróbica. Se puede, si se busca, encontrar en los cálculos, el ADN de los parásitos.

Muy rara vez se llega a apreciar en los cálculos el llamado *signo de Mercedes-Benz*, descrito en 1938 por Kommerrel y Wolpers. En realidad se trata de una zona radio lúcida trirradiada en el centro de algunos litos, posiblemente ocasionada por la presencia de gas o líquido.

La *colecistitis* es una de las principales causas de ingresos hospitalarios, y con el advenimiento del US se le diagnóstica “incidentalmente” en muchos de los casos, lo que hace evidente que el espectro de la enfermedad va desde un silencio clínico absoluto hasta la muerte por alguna de sus complicaciones. Se considera que los pacientes asintomáticos tienen un riesgo anual de padecer un cólico biliar del 1%, el 0.3% de presentar colecistitis aguda, el 0.2% de volverse permanentemente sintomáticos y entre el 0.04% y el 1.5% de complicarse con pancreatitis aguda; claro, aunque parecen pocos casos, pero realmente son muchísimos si se toma en cuenta el número de sujetos que son portadores de ésta patología. El cólico se genera por la obstrucción al vaciamiento vesicular cuando un cálculo obstruye la bolsa de Hartmann (1860-1952) o al cuello de la vesícula.

La *colecistitis aguda calculosa* se llega a presentar en entre el 1% y el 3% de los portadores de litiasis vesicular, otras de sus causas suelen ser la obstrucción por tumores primarios de la propia vesícula o del colédoco, pólipos vesiculares benignos, parásitos, metástasis a la propia vesícula o a los ganglios linfáticos periportales e incluso por cuerpos extraños como proyectiles de arma de fuego palillos e incluso gasas. El bloqueo al vaciamiento biliar conlleva al cuadro agudo, en el cual el incremento en la presión dentro de la vesícula genera congestión venosa, disminución en el aporte sanguíneo y compromiso del drenaje linfático. Esto genera isquemia de la mucosa y en consecuencia se liberan mediadores inflamatorios como las prostaglandinas I_2 y E_2 . El trauma localizado a la mucosa, ocasiona la liberación de fosfolipasa que convierte a la lecitina de la bilis súper saturada en liso lecitina. En condiciones normales la lecitina protege a la mucosa biliar contra los ácidos

biliares, pero la liso lecitina en un detergente muy tóxico para la mucosa. Esto genera engrosamiento de la pared, además de congestión vascular y hemorragia intramural. El siguiente paso es la aparición de úlceras en la mucosa con áreas de necrosis focal. Histológicamente existe infiltración de leucocitos neutrofilicos, microabscesos y vasculitis secundaria. De persistir se agrega una infección bacteriana secundaria, con acúmulo de material purulento y lógicamente la formación del pirocolecisto que de perforarse llega a ocasionar peritonitis generalizada y sépsis. También llega a generar abscesos intrahepáticos y/o intraabdominales. No parece ser que sea indispensable la infección primaria de la vesícula para que esto suceda, sin embargo la infección secundaria, indiscutiblemente le torna en un problema por demás grave. Entre ellas se encuentran las ocasionadas por *E. coli*, *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp, *Bacteroides*, *Clostridia* spp, *Fusobacterium* spp y en ocasiones entero cocos. De crecer bacterias productoras de gas, se presenta colecistitis enfisematosa. Además del manejo médico de apoyo, el paciente debe ser programado para colecistectomía por laparoscopia antes de las 48 horas de inicio de los síntomas, de retardarse, estadísticamente, se tienen que convertir más casos a laparotomía.

En ocasiones, se encuentra *colecistitis gangrenosa* ocasionada por la necrosis de la mucosa o del todo espesor de la pared. Es una complicación que se llega a presentar hasta en el 20% de los pacientes con colecistitis aguda, obviamente tiene riesgo de perforarse y generar peritonitis biliar e infecciosa, afortunadamente es menos frecuente que la perforación subaguda en la que se forma un absceso perivesicular, que puede localizarse en, dentro, o adyacente a la vesícula en la fosa vesicular, dentro del hígado o a lo largo de la cara peritoneal (libre) proyectándose hacia el abdomen.

La *colecistitis enfisematosa* es otra complicación de la colecistitis aguda, y aunque en general es menos frecuente, no lo es tanto entre varones diabéticos; algunos de ellos no se asocian a colelitiasis. El 75% progresan a la gangrena vesicular y el 20% se perforan. Los datos por US son inconfundibles e incluso el gas delinea la pared vesicular en las placas simples de abdomen.

La fisiopatología de la *colecistitis crónica*, no se ha explicado del todo, lo que se acepta con más lógica es que los cuadros repetidos de obstrucción de “bajo grado”, generan un trauma mucoso de repetición. No existe correlación entre el número de litos y en conjunto su volumen, con el grado de la inflamación vesicular, más aún hasta en el 12% con evidencia histológica de cronicidad, no se puede demostrar la presencia de cálculos. Tampoco parece ser que la infección juegue algún papel importante. Es posible que cada vez que se empieza a resolver el cuadro agudo, la infiltración con neutrófilos, se ve reemplazada por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos. Las úlceras focales y el tejido necrótico son substituidas por tejido de granulación y depósitos de colágena. La pared puede engrosarse o permanecer delgada, y la mucosa en ocasiones queda intacta, en otras desarrolla pliegues muy gruesos y a veces se aplana totalmente.

La *obstrucción crónica* al vaciamiento vesicular, sea por litos, tumores, fibrosis o compresión extrínseca del cístico, ocasiona *hidrocolecisto*, en el cual la vesícula está muy dilatada y la bilis es reemplazada por un líquido mucoso claro (mucocele). En ocasiones, la proliferación linfática genera folículos linfoides en la pared,

generando lo que se conoce como *colecistitis folicular*. En la llamada *colecistitis xanto-granulomatosa* la pared contiene unas masas amarillas no muy delimitadas que histológicamente se caracterizan por infiltrados focales de histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y fibrosis. Por último, la *vesícula en porcelana* se forma cuando a través de las úlceras superficiales, penetra la bilis hacia el subepitelio de la pared vesicular, con lo que se genera cicatrización crónica con depósito de calcio o calcificaciones distroficas, lo que le da a la vesícula un endurecimiento pétreo.

Pablo Luis Mirizzi (1893-1964), introdujo en 1931 la colangiografía transoperatoria y también describió el síndrome que lleva su nombre, resultante del estrechamiento de la luz del conducto biliar principal al ser comprimido por los cálculos impactados en el cístico o en la bolsa de Hartmann. Por el grado de la compresión y el tiempo de evolución se llega a formar una fístula colecisto-coledociana. Esto se genera por el grado de inflamación de la vesícula que ocasiona la contracción y consolidación con el colédoco o por el desarrollo de una fístula por la necrosis que ocasiona la presión de la piedra impactada. Esto se ve favorecido en los casos en los que el cístico es largo y se encuentra paralelo a la vía biliar principal o bien su inserción baja. Esta rara complicación de la litiasis biliar se presenta entre el 0.1% y el 0.7% de los pacientes, entre los que se encuentra un mayor riesgo de cáncer (hasta 25%). El resultado “mecánico” es la ictericia intermitente o constante, con brotes ocasionales de colangitis y con obstrucción de larga duración, cirrosis biliar.

La primera descripción de una serie de casos con *íleo biliar* la efectuó Courvoisier (1843-1918) en 1890. Actualmente se considera el responsable de entre el 1% y el 3% de las obstrucciones mecánicas intestinales. Es más común en pacientes seniles y mujeres, grupos en los que ocasiona hasta el 25% de los bloqueos del intestino delgado. Es el resultado de la formación de una fístula entre el árbol biliar y el intestino, lo que explica un dato radiográfico valioso para el diagnóstico, como lo es el aire en las vías biliares (neumobilia). Lo más probable es que los brotes repetidos de colecistitis ocasionen adherencias con el intestino, y que la necrosis por presión ocasiona que el cálculo, que frecuentemente es grande (>de 2 a 2.5 cm) y en forma de huevo, erosione las paredes e irrumpa en la luz intestinal. Dada su íntima vecindad, la mayoría de las fistulas se hacen hacia el duodeno, sin embargo también lo suelen hacer hacia el estómago, colon y yeyuno. La mayoría de las veces se impacta en el íleon terminal ya que es la zona más estrecha, sin embargo puede darse en cualquiera de los sitios mencionados, así por ejemplo Bouveret (1850-1929) describió en 1826 entre otros síndromes que llevan su nombre, la obstrucción de vaciamiento gástrico por una piedra que llegó ahí a través de una fístula colecisto-duodenal. Obviamente, pueden existir casos sin obstrucción, si el tamaño de los cálculos es pequeños; una buena pregunta a los pacientes cuando se sospecha la posibilidad de una fístula colecisto-intestinal, es la de si expulsaron algún cálculo durante la evacuación intestinal.

En los últimos años, los casos de las *pedras perdidas*, han sido motivo de discusión en la literatura médica. En las épocas de la colecistectomía abierta, uno de los retos era que no se rompiera la vesícula llena de cálculos, pero si esto sucedía dado que el campo quirúrgico, habitualmente estaba bien aislado, la zona se aseaba meticulosamente sin mayor problema, cosa con la que no se cuenta en

los procedimientos laparoscópicos, ya que la revisión del abdomen es un poco más complicada y en consecuencia se pueden perder uno o más cálculos quedando libre(s) dentro de la cavidad abdominal. Lo que esto puede generar, incluso años después de la cirugía, es infección de las heridas (o los puertos), fibrosis, obstrucción del intestino delgado, abscesos intraabdominales, fiebre, fistulas (bilio-cutáneas, colo-cutáneas, bilio-entéricas), pérdida de peso y senos cutáneos. Esto no siempre sucede, pero hay que tener en cuenta ésta posibilidad en pacientes posoperados, que se presentan años después con algún cuadro cuya naturaleza es difícil de explicar. La contaminación masiva con cálculos de pigmento cafés, podría ser una indicación para la conversión de un procedimiento cerrado.

La *colédocolitis*, es sin duda un peligro potencial, que puede llevar a cólicos repetidos, ictericia obstructiva, a la ya descrita colangitis y lamentablemente a la temida pancreatitis. La presencia de ellos en las vías biliares, puede darse porque se formen *de novo* en la luz o porque los de origen vesicular primario, migran hacia la vía biliar. Los primeros son más frecuentes, pero no únicos en Asia; los segundos son los más habituales en occidente en donde se encuentran en entre el 10% y el 15% de todos los casos de colecistitis. También se han descrito casos de recurrencia de la litiasis, en pacientes con colecistectomía, aunque desde luego es casi imposible decir cuántos de estos se pasaron por alto durante la intervención. La recurrencia se explica por estasis y bacterobilia, también se han considerado como predisponentes, la dilatación del conducto principal (≤ 13 mm) y la presencia de un divertículo periampular.

En 1901 Opie (1873-1971) propuso que la *pancreatitis aguda* podría ser causada por la obstrucción distal del colédoco. Actualmente, se sabe que la litiasis biliar y el consumo del alcohol, son las principales causas de ésta grave enfermedad. Hasta la fecha sigue existiendo controversia acerca del mecanismo exacto que genera éste problema, sin embargo los componentes básicos son la obstrucción del canal común de vaciamiento bilio-pancreático, y el consecuente reflujo hacia el conducto pancreático, con la activación de tripsinógeno que se transforma en tripsina dentro del páncreas, estimulando a los mediadores inflamatorios, específicamente interleucinas 1, 6 y 8, además del factor de necrosis tumoral α . A ello se suma la permeabilidad de las células endoteliales que contribuyen de manera importante a la inflamación y destrucción de la glándula pancreática.

Patología biliar no relacionada con cálculos

El *engrosamiento no específico de la pared vesicular*, reportado por US, es un diagnóstico con el que el cirujano se suele encontrar con cierta frecuencia, lo que significa es que el diámetro de la pared vesicular es de más de 3 mm. Hasta el 50% de los casos se deben a colecistitis, sin embargo se debe considerar como un dato inespecífico, que puede obedecer a congestión hepática o edema, insuficiencia cardíaca congestiva e hipoproteinemia (IRC, enfermedad hepática). También se le relaciona con infecciones virales y lesiones inflamatorias adyacentes como hepatitis, úlcera péptica, pancreatitis, perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y pielonefritis. El hecho de que la vesícula en sí no está distendida, obliga desde luego a pensar que no existe un problema obstructivo de las vías biliares.

La presencia de líquido alrededor de la vesícula, tampoco es una expresión de enfermedad vesicular ya que a menudo, refleja otra patología como la úlcera péptica o ascitis. El mensaje que debe quedar de esto, es que la clínica es la que determinara el diagnóstico, no los hallazgos accidentales durante una exploración ultrasonográfica.

La *colecistitis aguda acalculosa* ocupa entre el 2% y el 15% de las colecistitis agudas. No es raro que se presenten en personas mayores, en sujetos con quemaduras, traumatizados, sometidos a cirugías complejas o alimentación parenteral prolongada, diabéticos, inmunosuprimidos e incluso en púerperas. Son muy graves y la mortalidad llega a ser de hasta el 40%. La mayoría de los pacientes son varones, pero también se describen en niños con infecciones virales y en pacientes con VIH e infecciones oportunistas. No se sabe con certeza que le ocasiona, aunque es probable que exista isquemia de la mucosa cuya necrosis elimina esa barrera contra las bacterias. Desde el punto de vista histológico, no existen diferencias específicas entre éstas lesiones y las de la colecistitis aguda calculosa. Habitualmente se presentan varios días después de la agresión, a menudo incluso cuando todo parece indicar que la recuperación está a la vista. Se deben intervenir de inmediato.

El grupo de las llamadas *colecistosis* o *enfermedades vesiculares no inflamatorias*, está integrado por colesterosis, poliposis, adenomiosis, adenomiomatosis, y diverticulosis vesicular.

La *colesterosis* se origina por el depósito de ésteres del colesterol en el interior de los macrófagos (células espumosas) que se encuentran en la mucosa y la lámina propia de la vesícula, sin embargo los niveles altos de colesterol sérico, no predisponen a ello. Cuando los depósitos son difusos, la colesterosis hace que la mucosa infamada se asemeje a una fresa en donde las semillas amarillentas son los depósitos de colesterol. Esto se da de manera localizada o difusa; en la primera dan la apariencia de pólipo. Aunque con menor frecuencia, también se llega a identificar en el colédoco, en donde algunos autores la comparan con la piel del melón.

Los *pólipos de colesterol* son la única manifestación de colesterosis en el 20% de los casos, y llegan a ser hasta el 50% de todas las lesiones polipoideas de la vesícula, son menores de un cm y desde luego al no ser pólipos verdaderos, no tienen potencial maligno

Emplear el término de *poliposis vesicular* puede generar confusión, sobre todo cuando las lesiones se descubren por US. Esto obedece a que la naturaleza de estas lesiones benignas, puede ser distinta, ya que se incluyen pólipos inflamatorios y de colesterol así como algunos nidos hetero tópicos y los adenomiomas.

La *adenomiomatosis* también se conoce como *hiperplasia adenomiomatosa* y compromete a la mucosa, a la capa muscular y al tejido conectivo de la vesícula. El epitelio y las capa muscular proliferan y se invaginan hacia la pared los espacios cubiertos por epitelio lo que da origen a divertículos intramurales, también conocidos como senos de Rokitansky (1804-1878)-Aschoff (1866-1942), en los cuales se acumula bilis, cristales de colesterol, lodo biliar e incluso cálculos. Vale la pena aclarar que el hecho de que se emplee el prefijo *adeno*, no quiere decir que tiene una composición adenomatosa y en consecuencia relación con el epitelio

intestinal. La presentación más común, es una lesión focal polipoidea, a la que también se denomina adenomioma, la mayoría de las veces localizada en el mero fondo vesicular. La forma segmentaria se da por un engrosamiento de la pared de la vesícula el que típicamente le ocasiona una estrechez en el cuerpo de tal manera que le genera una apariencia de reloj de arena. En ocasiones, aunque no con frecuencia, todo el reservorio se encuentra comprometido, a lo que se denomina *adeniomatosis difusa*.

La *diverticulosis* vesicular se genera en las criptas de Luschka (1820-1875) y habitualmente se manifiesta como proyecciones mucosas intramusculares llenas de bilis o de litos negros.

Neoplasias del árbol biliar.

Pueden ser benignas y malignas.

Entre las **benignas** se incluyen a los pólipos adenomatosos.

Los *adenomas* o pólipos adenomatosos, son los que más se asemejan a una neoplasia verdadera. Pueden ser tanto sésiles como papilares, y la mayoría de las veces son únicos. De acuerdo al patrón de crecimiento, se clasifican en tubulares, papilares o túbulo-papilares. Existen algunas comunicaciones que les asocian con el síndrome de Peutz-Jeghers. Hasta en el 10% de los casos puede haber varios, y ciertamente algunos pueden presentar evidencia de carcinoma *in situ*. Al igual que en el tubo digestivo, el tamaño tiene importancia por lo que recomienda la colecistectomía si crecen rápidamente o son de más de un cm de longitud; en algunos se llega a identificar metaplasia intestinal, y en la práctica, algunos tumores malignos del reservorio biliar, tienen una apariencia intestinal. Casi siempre se asocian a litos, pero por sí mismos, también pueden ser causa de colecistitis aguda, como es el caso cuando se desprenden y obstruyen al conducto cístico. En ocasiones son tantos que viene bien el calificativo de *papilomatosis vesicular*.

Ocasionalmente se encuentra lesiones polipoideas no adenomatosas, e histológicamente diferentes entre sí. Son tan raras que a menudo son reportadas en la literatura como casos excepcionales o curiosos, y entre ellas se han incluido fibromas, leiomiomas, lipomas, neurofibromas, carcinoides y mucosa gástrica aberrante.

A diferencia de otros órganos del tubo digestivo, ha sido por demás difícil establecer criterios y estar en posibilidad de diagnosticar lesiones premalignas en el árbol biliar. Existe sin embargo, una relación más o menos firme entre el adenocarcinoma y la inflamación crónica ocasionada por la litiasis vesicular de larga evolución, como lo atestigua su alta incidencia en zonas donde la enfermedad vesicular es muy común. También, el riesgo es relativamente elevado en los casos de *colangitis esclerosante primaria*, y en consecuencia de manera indirecta con la colitis ulcerativa. Ya se ha descrito la asociación de neoplasias biliares con infecciones por parásitos o quistes de colédoco.

Hasta la fecha se consideran dos tipos diferentes de lesiones premalignas del árbol biliar, una de ellas es la ya muy mencionada *displasia plana*, que es similar a otras lesiones premalignas como el esófago de Barrett o la enfermedad inflamatoria del intestino. La otra son las neoplasias benignas elevadas que pueden

tener un potencial maligno, a las que se les conoce como *displasias tumorales* o formadores de masas, las que como tales siguen un patrón paralelo a la secuencia del adenocarcinoma del colon.

En base a la atipia citológica y arquitectónica, la displasia plana se clasifica en de bajo o alto grado, aunque con frecuencia esta es una apreciación muy subjetiva; algunos emplean el término de *carcinoma in situ* para denominar a la de alto grado, aunque algunos autores recomiendan la secuencia displasia de bajo grado, displasia de alto grado y finalmente carcinoma in situ. Lamentablemente, esto no es fácil detectarlo oportunamente, es decir en ausencia de carcinoma invasor, y realmente se sabe porque se encuentran las lesiones en especímenes removidos por litiasis vesicular, en donde hasta en el 4% se encuentra displasia de bajo grado y en el 0.01% de alto grado. Además siempre se debe hacer el diagnóstico diferencial de éstas lesiones con las *atipias epiteliales reactivas*, que es la respuesta típica del delicado epitelio biliar, a cualquier trauma, por mínimo que sea.

Las neoplasias intramucosas formadoras de masa, se describieron anteriormente en el párrafo correspondiente a los adenomas.

Otro tipo de lesiones formadoras de masa, son los cisto adenomas hepato biliares y los cisto-adenocarcinomas, análogos a las neoplasias mucinosas císticas del páncreas. Estas lesiones quísticas, predominan en mujeres adultas.

Las **lesiones malignas** de las vías biliares, son relativamente raras, pero se consideran de alta letalidad.

El *cáncer de la vesícula* representa entre el 80% y el 95% de las lesiones malignas del árbol biliar, es la quinta neoplasia cancerosa del aparato digestivo, y el no dar síntomas de manera temprana determina que muchos casos se descubran cuando ya están bastante avanzados. Afecta de 2 a 6 veces más a las mujeres que a los varones, es por demás raro antes de los 50 años de edad, y quizá sea más común entre sujetos con grupo sanguíneo A. El hecho de que se asocie con cierta frecuencia a la litiasis vesicular, ha hecho pensar que ésta es un factor predisponente, sin embargo no hay que olvidar que hasta el 20% de las neoplasias se presenta en vesículas sin litos. De existir, los cálculos grandes y únicos, son más frecuentes que los pequeños y múltiples y entre el 80% y el 90% de ellos, en occidente, son de colesterol. También se han considerado como lesiones de alto riesgo, la vesícula en porcelana y los pólipos. En la primera se acepta que cuando la calcificación es selectivamente de la mucosa, el riesgo de cáncer es ~7%, mientras en intramural difusa es inexistente. Los pólipos grandes, aún sin síntomas y con más de 10 mm de diámetro, son indicación de colecistectomía. La regurgitación de líquido pancreático hacia a vesícula como consecuencia de una anomalía de la unión pancreato-biliar, suele ocasionar gran inflamación y con ello un posible estado precanceroso de la mucosa. Las demás enfermedades benignas del árbol biliar, en ocasiones se llegan a asociar a una lesión maligna, pero es difícil poder establecer su correlación directa, o que bien que exista diferencia entre los casos de inflamación y los de infección crónica. Se considera que se necesitan al menos unos 15 años, para que la displasia evolucione a carcinoma *in situ* y de ahí a carcinoma invasor.

Microscópicamente, los adenocarcinomas se clasifican en papilares, tubulares, mucinosos y de células en anillo de sello. Son mucho más raros, los carcinoides, de

células pequeñas, anaplasicos, escamo celulares, melanomas malignos, linfomas y sarcomas; también se han reportado algunos neuroendócrinos. El sitio en donde se les localiza con más frecuencia es el fondo vesicular.

No se recomienda el manejo laparoscópico de las vesículas con cáncer, dada la posibilidad de diseminación, pero en entre el 0.84% y el 2.85% de los pacientes operados con éste procedimiento por litiasis biliar, se presenta una lesión maligna no detectada en el preoperatorio, a pesar de que la sensibilidad de US transabdominal sea del 70% al 100%. Esto ha motivado a algunos grupos, en los casos sospechosos, a incluir la toma de una muestra de bilis por vía retrógrada, para citología previa.

El *colangio-carcinoma*, es un cáncer primario que se desarrolla a partir de las células epiteliales, llamadas colangiocitos, que cubren a los conductos biliares intra y extrahepáticos. Se trata de una lesión rara, pero es relativamente frecuente entre los pacientes que cursan con enfermedad de Caroli, colangitis esclerosante (20% de riesgo en su vida) o quistes del colédoco. Como ya se señaló es relativamente frecuente en Asia y en otros sitios en donde son comunes las infecciones por *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Opisthorchis felineus*. Algunos químicos pueden ocasionarlo, siendo el ejemplo típico un medio de contraste llamado torotrast (dióxido de torio) que sin duda incrementó el número de casos, algunos de los que se presentaron hasta 48 años después de su uso; obviamente se le prohibió hace casi 60 años. También se han mencionado entre otros, alcohol, dioxina, nitrosaminas, isoniazida, anticonceptivos de primera generación y tabaco.

Comprende el 10% de los tumores malignos del hígado. La neoplasia de puede presentar en cualquier sitio del árbol biliar, pero es más común en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo (60%-80%), a donde también se les conoce como hiliares o tumores de Klastskin (1910-), los que por su localización suelen invadir a la porta y la arteria hepática, lo que hace que su manejo quirúrgico, sea por demás difícil. La clasificación de lesiones intra y extrahepáticas es importante ya que existen diferencias en la epidemiología y la patología. Quizá sea conveniente que a los del hilio, se les considere como un tercer grupo. A su localización habrá que agregar una subclasificación morfológica de acuerdo a su apariencia macroscópica, incluyéndose al formador de masa, el infiltrante periductal, el que combina ambas y claro, el que crece hacia dentro del conducto al que se denomina intraductal, pero también se les puede describir como esclerosantes, nodulares y papilares. Los esclerosantes suelen ser los más comunes y ocasionan un engrosamiento anular del conducto biliar con fibrosis en los tejidos adyacentes, los nodulares se aprecian como una masa firme que crece hacia la luz del conducto y con una base que se continúa con la pared. El papilar crece como una masa polipoidea friable.

Los extrahepáticos se tienden a dividir en los que se dan desde el hilio hasta la confluencia del conducto cístico con el conducto hepático común (proximales) y a partir de ese sitio hasta el ámpula (distales).

La mayoría de los colangio-carcinomas son adenocarcinomas, productores de mucina, y con tendencia a extenderse por la submucosa a lo largo de los conductos biliares, también tiende a tener un estroma desmoplásico, seguir una invasión perineural, con una marcada tendencia a desminarse hacia los ganglios regionales.

Se han empleado ampliamente dos marcadores tumorales para su detección, el antígeno a carbohidratos (AC) 19-9, y el antígeno carcino-embriónico (ACE), ninguno de ellos es específico, aunque AC 19-9 tiene un 33% de sensibilidad para detectar tumores resecables y 72% de los no resecables.

La única opción de cura es la resección tumoral; no siempre es posible y por ello la mortalidad es bastante elevada.

El bazo.

*“Bendito mil veces el pobre que nace,
come y muere, sin que nadie se entrometa
en sus asuntos. Verdi G. (1813-1901)*

Sin duda, la glándula esplénica, es el *órgano linfoide* más voluminoso del organismo. A diferencia de los ganglios linfáticos, no recibe drenaje del sistema linfático, sino que está conectada a la circulación general. Sus funciones son muchas y variadas, concentrándose de manera general como ya se mencionó en el capítulo 16, en cuatro categorías, consideradas como de naturaleza inmunológica, de filtración, de reservorio y hematopoyéticas.

Complicaciones posesplenectomía

Obviamente, la esplenectomía innecesaria, resulta en una mutilación funcional que llega a poner en peligro la vida sobre todo por la **inmunosupresión**, que ocasiona particularmente contra bacterias no opsonizadas y sobre todo organismos encapsulados; el problema realmente es serio ya que no existen otros órganos que puedan compensar su ausencia. Sin embargo, hoy se sabe que si se puede preservar por lo menos el 25% del órgano, la función retículo endotelial suele ser suficiente para prevenir la infección posesplenectomía, y que la citología hemática, permanece inalterada en pacientes a los que se les ha resecado hasta el 70% del bazo.

Otra complicación de la esplenectomía es la **trombosis de la porta**, reportándose en entre el 4.7% y el 6.6% de los enfermos pos esplenectomizados, aunque se debe reconocer que aún falta mucho por explicar no sólo del porque sucede, sino de cuales son a largo plazo sus consecuencias. Es muy posible que estén relacionadas con la enfermedad que determinó la intervención, pareciendo ser que se relaciona más en pacientes con problemas mielo-proliferativos. Sin embargo no se le ha podido relacionar en firme con la trombocitosis que se llega a presentar después de la esplenectomía; además se ha reconocido una mayor frecuencia de trombosis portal en enfermos intervenido con un bazo grande.

También se ha pensado que también la ausencia del bazo, puede predisponer a la aparición de neoplasias malignas o a su recurrencia, pero esto no ha sido comprobado. Tampoco lo ha sido en el sentido de que tengan mejor evolución los pacientes trasplantados asplénicos.

Todos los cirujanos generales han efectuado esplenectomías, muchas veces de ellas por trauma. La máxima hoy en día es *preservarlo a como dé lugar*, recomendándose que se agoten todos los recursos no quirúrgicos disponibles, antes

de tomar la decisión de extirparle; y en su caso de ser posible, efectuar resecciones parciales.

Sin embargo, también existen indicaciones médicas para la esplenectomía, aunque la inmensa mayoría de ellas, son enfermedades no intrínsecas del bazo. Casi todas son hematológicas (anemia hemolítica congénita, enfermedades hematológicas autoinmunes), y otras que cursan con hiperesplenismo como la enfermedad de Gaucher, talasemia mayor y esplenomegalia congestiva. También pueden ser indicaciones algunos quistes y tumores, así como el mero efecto de masa de un bazo muy crecido.

Infartos esplénicos.

No son una complicación rara, pueden ser únicos o múltiples, pequeños o grandes y ciertamente se encuentran en más riesgo de suceder en bazos muy crecidos, siendo un contra tiempo de varias enfermedades sistémicas como son la enfermedad trombo-embólica ocasionada por la fibrilación auricular o el infarto del miocardio, la sépsis, y desde luego las enfermedades hematológicas malignas o mielo proliferativas. También pueden ser una complicación de la hipertensión e incluso patología pancreática o la administración de algunas drogas anticancerosas. La zona(s) de infarto puede infectarse dando origen a un absceso lo que puede ser indicación de esplenectomía. Las lesiones de la arteria esplénica también generan infartos, los cuales por cierto “son blancos”, ya que se trata de arterias terminales. A medida que se organizan, la pulpa necrótica se convierte tejido fibroso deprimido.

Lesiones intraparenquimatosas del bazo.

En general se consideran como raras, y se hace más referencia a los quistes; también existen neoplasias benignas y malignas.

Quistes esplénicos.

No son excepcionales, y además de los congénitos, se describen con más frecuencia a los adquiridos que pueden ser de origen parasitario o no parasitario. En la actualidad los más comunes son los ocasionados por *Echinococcus* que son totalmente diferentes a los no parasitarios, los cuales a su vez se clasifican en primarios o verdaderos y en falsos, secundarios o pseudo quistes.

Los *quistes primarios* constituyen el 10% de los no parasitarios, y entre ellos se incluyen, además de los congénitos ya mencionados (Cap.16), a los neoplásicos. En ellos existe una cavidad preformada que puede ser el resultado de la compactación de células mesoteliales.

Entre los *neoplásicos*, los más comunes son, hemangiomas y linfangiomas y en menor proporción los llamados dermoides. Los hemangiomas a su vez pueden ser capilares o cavernosos; la mayoría de los linfangiomas son cavernosos. Los quistes dermoides son más raros y contienen elementos de origen ectodérmico como pelo, cebo y queratina, y dado que contienen varios tejidos bien diferenciados y están en una localización ectópica, cumplen los criterios para considerarles como teratomas.

Los *quistes secundarios* son los más comunes (70%-80%) de los no parasitarios. Son frecuentes en adolescentes, y se les ha clasificado como traumáticos, degenerativos, inflamatorios y hemorrágicos. La mayoría de ellos son secundarios a una causa específica como trauma, infarto o infección bacteriana. Todas ocasionan una cavidad y el contenido permite identificar su origen.

Peliosis (Gr. *pelīōsis* = extravasación de sangre).

Es una lesión rara caracterizada por la presencia de espacios quísticos llenos de sangre, localizándose la mayoría en el hígado y el bazo, aunque se llega a encontrar en otros órganos. Se le ha asociado con la administración de esteroides, particularmente de los anabólicos, pero en ocasiones se les encuentra en pacientes portadores de neoplasmas, tuberculosis, SIDA, diabetes mellitus e IRC, o entre a los que se manejan con inmunosupresores. No se conoce con certeza su origen aunque se han reportado en las lesiones, inflamación, presencia de reticulina sinusoidal, destrucción de las fibras y depósitos locales de inmunoglobulina G y C3 activada; igualmente se le ha asociado al manejo con eritropoyetina en pacientes con IRC.

Lógicamente los quistes y la peliosis pueden predisponer a la *ruptura espontánea del bazo*, la que también puede darse en infecciones como el sarampión, hepatitis A, mononucleosis, SIDA, salmonelosis, tuberculosis y septicemia por *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Listeria* y *Meningococos*. Además de la enfermedad hidatídica, hay que temer a la llamada *esplenomegalia hiperreactiva del paludismo*, la cual podría estar asociada al linfoma esplénico, además de otras infecciones que ocasionan esplenomegalia tropical como son el kala-azar y la esquistosomiasis. Desafortunadamente, las hematopatías también predisponen al problema, incluyéndose entre ellas a la enfermedad de Hodgkin y al linfoma no Hodgkin, leucemias agudas, linfoide y mieloide crónica, así como anemia hemolítica, hemofilia, talasemia y trombocitopenia idiopática. Puede presentarse en la amiloidosis y como una complicación posparto, de la anticoagulación, así como de la diálisis renal, pancreatitis, lupus, artritis crónica y enfermedad de Crohn.

Abscesos esplénicos.

Estos pueden ser secundarios a embolia séptica o a la infección de una zona de infarto; en ocasiones son múltiples y están relacionados a infecciones graves como endocarditis, salmonelosis, brucelosis, osteomielitis, infecciones del oído o las relacionadas al parto entre otras.

También pueden ocasionarse por la extensión de una infección local como la de origen pancreático o colónico. Algunas veces la tuberculosis ocasiona un *absceso frío*. Al igual que en los casos de trauma, se deben agotar todos los recursos terapéuticos disponibles como el manejo antimicrobiano y la aspiración, antes de plantear la necesidad de esplenectomía.

No hay que olvidar que un dato de ruptura esplénica o abscesos es el dolor en el hombro izquierdo, al que se le conoce como signo de Kehr (1862-1916), el que es por cierto, es un ejemplo típico del dolor referido, ya que el estímulo ocasionado por la sangre, el pus o la inflamación, al ponerse en contacto con la cara infradiaphragmática, se transmite a través de las fibras aferentes del nervio frénico

izquierdo hacia el hombro, con el que comparte la misma dermatoma. Si hay duda del diagnóstico, basta con poner al enfermo en posición de Trendelenburg por unos minutos, para que se despierte o acentúe la hiperestesia del hombro en cuestión.

Las *neoplasias del bazo*, pueden ser benignas y malignas. Entre las primeras predominan las de origen vascular, encontrándose hemangiomas y hamartomas. Recientemente se han descrito *angiomas de las células litoral*, como se llama a los citocitos que recubren a los senos dentro de la pulpa esplénica; estos se aprecian histológicamente como un conglomerado de canales vasculares que se anastomosan entre sí identificándose a menudo proyecciones papilares y espacios que semejan quistes. Las malignas, a su vez son primarias o secundarias, entre las primarias las más comunes son la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin y el angiosarcoma. La mayoría de las tumoraciones son incidentalomas, es decir son clínicamente silenciosas.

REFERENCIAS

1. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-2001. A 25-year-old woman with fever and abnormal liver function. *N Engl J Med* 2001; 345(3):201-205.
2. Portal Hypertension: Pathobiology, Evaluation, and Treatment. Book Review *New Engl J Med* 2005; 353(24):2626.
3. Abbink FC, Orendi JM, de Beaufort AJ. Mother-to-child transmission of *Burkholderia pseudomallei*. *N Engl J Med* 2001; 344(15):1171-1172.
4. Adams PC. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(4):735-53, vii.
5. Adsay NV. Neoplastic precursors of the gallbladder and extrahepatic biliary system. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):889-900, vii.
6. Akoad M, Jenkins R. Proximal biliary malignancy. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1409-14xi.
7. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(9):1109-1112.
8. Alatoon A, Sheffield J, Gander RM, Shaw J, Cavuoti D. Fascioliasis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 2):483-485.
9. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208(1):134-147.
10. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358(3):221-230.
11. Andrews PA. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 2000; 342(17):1293.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1221-1231.
13. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3):191-199.
14. Astudillo JA, Sporn E, Serrano B, Astudillo R. Ascariasis in the hepatobiliary system: laparoscopic management. *J Am Coll Surg* 2008; 207(4):527-532.
15. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):925-60, x.
16. Bakken JS, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3):433-48, viii.
17. Ban JL, Hirose FM, Benfield JR. Foreign bodies of the biliary tract: report of two patients and a review of the literature. *Ann Surg* 1972; 176(1):102-107.
18. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the intensive care unit. *Surg Clin North Am* 2006; 86(6):1495-1502.
19. Baron TH. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(1):101-112.

20. Bergmann OM, Sun S, Weydert J, Silverman WB. Intrahepatic trifistula causing bilhemia and hemobilia resulting from transjugular liver biopsy in the setting of biliary tract obstruction (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66(4):848-850.
21. Bessesen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2027-2034.
22. Blei AT. Brain edema in acute liver failure. *Crit Care Clin* 2008; 24(1):99-114, ix.
23. Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980; 191(3):264-270.
24. Bondini S, Kleiner DE, Goodman ZD, Gramlich T, Younossi ZM. Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1):17-23, vii.
25. Bonney GK, Craven RA, Prasad R, Melcher AF, Selby PJ, Banks RE. Circulating markers of biliary malignancy: opportunities in proteomics? *Lancet Oncol* 2008; 9(2):149-158.
26. Bortolussi R. Listeriosis: a primer. *CMAJ* 2008; 179(8):795-797.
27. Botelho-Nevers E, Raoult D. Fever of unknown origin due to rickettsioses. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):997-1011, ix.
28. Breitenstein S, Scholz T, Schafer M, Decurtins M, Clavien PA. Laparoscopic partial splenectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(1):179-181.
29. Brown K, Prescott J. Leptospirosis in the family dog: a public health perspective. *CMAJ* 2008; 178(4):399-401.
30. Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2002; 6(1):30-36.
31. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1):191-1xi.
32. Buller H. A higher international normalized ratio may be better for your patient. *CMAJ* 2008; 179(3):217.
33. Bunn WB, III. Risk and burden associated with the acquisition of viral hepatitis A and B in the corporate traveler. *J Occup Environ Med* 2008; 50(8):935-944.
34. Caballeria L, Auladell MA, Toran P et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:41.
35. Cadili A, de GC. Complications of splenectomy. *Am J Med* 2008; 121(5):371-375.
36. Cappell MS, Friedel D. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):511-viii.
37. Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):739-viii.
38. Caprai S, Loudianos G, Massei F, Gori L, Lovicu M, Maggiore G. Direct diagnosis of Wilson disease by molecular genetics. *J Pediatr* 2006; 148(1):138-140.
39. Cavagnaro CS BKSC. Fever After International Travel. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008; 9 (4):250-257.

40. Chamroonrat W HMLGAAZH. PET and PET/CT in Pediatric Gastrointestinal Tract Oncology. *PET Clin* 2008; 3 (2):227-238.
41. Chen LF, Sexton DJ. What's new in Rocky Mountain spotted fever? *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3):415-viii.
42. Chen W, Chen CH, Chiu KL et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with pyogenic liver abscess requiring intensive care. *Crit Care Med* 2008; 36(4):1184-1188.
43. Cheruvu S, Marks K, Talal AH. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clin Liver Dis* 2007; 11(4):917-91x.
44. Chong VH. Is a honeycomb appearance on computer tomography characteristic for *Burkholderia pseudomallei* liver abscess? *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):265-266.
45. Christison-Lagay ER, Fishman SJ. Vascular anomalies. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):393-425, x.
46. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1545-1559.
47. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):963-9ix.
48. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(6):385-394.
49. Crockett SD, Kaltenbach T, Keeffe EB. Do we still need a liver biopsy? Are the serum fibrosis tests ready for prime time? *Clin Liver Dis* 2006; 10(3):513-34, viii.
50. Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):867-915, vii.
51. Cunningham SC, Alexander HR. Porcelain gallbladder and cancer: ethnicity explains a discrepant literature? *Am J Med* 2007; 120(4):e17-e18.
52. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1):38-58.
53. Czermak BV, Akhan O, Hiemetzberger R et al. Echinococcosis of the liver. *Abdom Imaging* 2008; 33(2):133-143.
54. D'Alessandro A, Rausch RL. New aspects of neotropical polycystic (*Echinococcus vogeli*) and unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) echinococcosis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(2):380-401, table.
55. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(11):698-709.
56. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53(5):750-755.
57. Darling JM, Fried MW. Optimizing treatment regimens in hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2006; 10(4):835-850.
58. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1486-1500.

59. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin* 2008; 26(2):191-202, v.
60. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1):107-135.
61. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1):75-104, ix.
62. Eidem MW, Gross GW, Alley J, Cohn SM, Deschner K. Gallstone ileus presenting with hematemesis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3):596-597.
63. Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis* 2006; 10(1):133-48, vii.
64. Elwood D, Pomposelli JJ. Hepatobiliary surgery: lessons learned from live donor hepatectomy. *Surg Clin North Am* 2006; 86(5):1207-17, vii.
65. Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1241-52, viii.
66. Falade OO, Antonarakis ES, Kaul DR, Saint S, Murphy PA. Clinical problem-solving. Beware of first impressions. *N Engl J Med* 2008; 359(6):628-634.
67. Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(11):1023-1033.
68. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005; 353(22):2352-2360.
69. Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, Bacon BR. Pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(4):755-73, vii.
70. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):761-94, viii.
71. Foy AJ S. Lyme disease. *Clin Fam Pract* 2005; 7 (2):191-208.
72. Francis TI, Osoba AO. Gonococcal hepatitis (Fitz-Hugh Curtis syndrome) in a male patient. *Br J Vener Dis* 1972; 48(3):187-188.
73. Frenkl TL, Potts J. Sexually transmitted infections. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):33-46.
74. Frevert U, Nardin E. Arrest in the liver—a genetically defined malaria vaccine? *N Engl J Med* 2005; 352(15):1600-1602.
75. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):151-72, ix.
76. Fukatsu H, Kawamoto H, Harada R et al. Cholesterolosis of the common bile duct with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7):1172-1173.
77. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1118-1129.
78. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350(16):1646-1654.
79. Godwin SC, Shawker T, Chang B, Kaler SG. Brachial artery aneurysms in Menkes disease. *J Pediatr* 2006; 149(3):412-415.

80. Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28(1):203-18, ix.
81. Gordon FD. Primary sclerosing cholangitis. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1385-407, x.
82. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196(2):252-264.
83. Greenberg DA. The jaundice of the cell. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(25):15837-15839.
84. Gross RG, Reiter B, Korsten MA. Pyogenic liver abscess complicating colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(4):767-768.
85. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):97-110, viii.
86. Gulsen MT, Savas MC, Koruk M, Kadayifci A, Demirci F. Fascioliasis: a report of five cases presenting with common bile duct obstruction. *Neth J Med* 2006; 64(1):17-19.
87. Guven A, Kesik V, Deveci MS, Ugurel MS, Ozturk H, Koseoglu V. Post varicella hepatic actinomycosis in a 5-year-old girl mimicking acute abdomen. *Eur J Pediatr* 2008; 167(10):1199-1201.
88. Hakoda S, Shinya H, Kiuchi S. Spontaneous splenic rupture caused by splenic peliosis of a hemodialysis patient with chronic renal failure receiving erythropoietin. *Am J Emerg Med* 2008; 26(1):109-2.
89. Halkic N, Ksontini R. Images in clinical medicine. Hepatosplenic candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(4):e4.
90. Hammill CW, Wong LL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg* 2008; 207(4):594-603.
91. Hans D, Kelly E, Wilhelmson K, Katz ED. Rapidly fatal infections. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(2):259-79, vii.
92. Harkanyi Z. Pediatric Portal Hypertension. *Ultrasound Clin* 2006; 1(3):443-455.
93. Harrison SA, Bacon BR. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89(2):391-409.
94. Hay HR. Gas in gall stones: a rare radiological sign in the acute abdomen. *Gut* 1966; 7(4):387-391.
95. Hazinedaroglu SM, Kayaoglu HA, Ali YM. Enucleation of centrally located giant hepatic hemangioma: report of two cases. *Dig Dis Sci* 2006; 51(7):1213-1217.
96. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74(5):756-762.
97. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006; 74(5):767-776.
98. HEIFETZ CJ, WYLOGE EI. Effect of distention of gallbladder with air and its relationship to acute pneumocholecystitis. *Ann Surg* 1955; 142(2):283-288.
99. Heller T, Hoofnagle JH. Denying the wolf access to sheep's clothing. *J Clin Invest* 2003; 112(3):319-321.

100. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; 120(10):829-834.
101. Holt AP, Salmon M, Buckley CD, Adams DH. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(4):861-82, x.
102. Hsu CW, Cheng JC, Yeh CT. Quantitative assessment of serum NV-F virus DNA concentrations in samples from patients coinfecting with hepatitis B or C virus. *J Clin Microbiol* 2006; 44(9):3130-3133.
103. Huang WT, Wang CC, Chen WJ, Cheng YF, Eng HL. The nodular form of hepatic tuberculosis: a review with five additional new cases. *J Clin Pathol* 2003; 56(11):835-839.
104. HUNT A. Five cases of syphilitic hepar lobatum with portal obstruction. *Proc R Soc Med* 1961; 54:973-975.
105. Incandela S, Raoult D, Vitale G, Micalizzi A, Mansueto P. Hepatosplenic cat-scratch fever with seropositivity for Bartonella quintana? *Lancet Infect Dis* 2008; 8(11):663.
106. Isturiz RE, Torres J, Besso J. Global distribution of infectious diseases requiring intensive care. *Crit Care Clin* 2006; 22(3):469-88, ix.
107. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F et al. Preoperative diagnosis and management of thick-walled gallbladder based on bile cytology obtained by endoscopic transpapillary gallbladder drainage tube. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(4):512-519.
108. Jang JS, Kim KH, Yu JR, Lee SU. Identification of parasite DNA in common bile duct stones by PCR and DNA sequencing. *Korean J Parasitol* 2007; 45(4):301-306.
109. Jeong E, Oh ST, Lee JY, Cho BK. Secondary syphilis presenting as scrotal eczema. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(6):1099-1101.
110. Junaidi O, Di Bisceglie AM. Aging liver and hepatitis. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(4):889-903, viii.
111. Kasper DL, Sahani D, Misdraji J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2005. A 40-year-old man with prolonged fever and weight loss. *N Engl J Med* 2005; 353(7):713-722.
112. Kassarian A, Dubois J, Burrows PE. Angiographic classification of hepatic hemangiomas in infants. *Radiology* 2002; 222(3):693-698.
113. Kauffman CA. Endemic mycoses: blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(3):645-62, vii.
114. Kaul DR, Flanders SA, Saint S. Clinical problem-solving. Clear as mud. *N Engl J Med* 2005; 352(18):1914-1918.
115. Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K et al. Alpha interferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis D. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(3):1135-1138.
116. Kelesidis T, Balba G, Worthington M. Axillary abscess in a patient with Yersinia enterocolitica infection as a result of exposure to pork. *Am J Med* 2008; 121(3):e1.
117. Kelly JW. Attacking amyloid. *N Engl J Med* 2005; 352(7):722-723.

118. Kim JC, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Kim MH. Fasciola hepatica in the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(3):501.
119. Kirby A, Chapman C, Hassan C, Burnie J. The diagnosis of hepatosplenic candidiasis by DNA analysis of tissue biopsy and serum. *J Clin Pathol* 2004; 57(7):764-765.
120. Kotlyar DS, Blonski W, Rustgi VK. Noninvasive monitoring of hepatitis C fibrosis progression. *Clin Liver Dis* 2008; 12(3):557-71, viii.
121. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354(1):54-66.
122. Krige JE, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. *BMJ* 2001; 322(7285):537-540.
123. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1786-1791.
124. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):451-81, v.
125. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1175-94, vii.
126. Langham MR, Jr., Mekeel KL. Hepatobiliary disorders. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):455-4xi.
127. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91(6):1063-77, viii.
128. Larson AM. Acute liver failure. *Dis Mon* 2008; 54(7):457-485.
129. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1):41-52.
130. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006; 67(7):1272-1274.
131. Lee YL, Lee SS, Tsai HC et al. Pyogenic liver abscess caused by *Burkholderia pseudomallei* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(8):689-693.
132. Leslie T, Saleheen S, Sami M et al. Visceral leishmaniasis in Afghanistan. *CMAJ* 2006; 175(3):245.
133. Lester SJ, Wilansky S. Endocarditis and associated complications. *Crit Care Med* 2007; 35(8 Suppl):S384-S391.
134. Levine C. Primary macronodular hepatic tuberculosis: US and CT appearances. *Gastrointest Radiol* 1990; 15(4):307-309.
135. Li F, Yang M, Li B et al. Initial clinical results of orthotopic liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis. *Liver Transpl* 2007; 13(6):924-926.
136. Llanwarne N, Badic B, Delugeau V, Landen S. Spontaneous splenic rupture associated with *Listeria* endocarditis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(9):1086-5.
137. Is-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328(7447):1046.
138. Lupi O, Madkan V, Tyring SK. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):559-578.

139. Luxon BA. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2):461-viii.
140. Mabrut JY, Ducerf C, Baulieux J. [Current management of uncomplicated gallstones and choledocolithiasis]. *Rev Prat* 2007; 57(19):2123-2128.
141. MacLean JD, Graeme-Cook FM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 12-2002. A 50-year-old man with eosinophilia and fluctuating hepatic lesions. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1232-1239.
142. Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10(1):109-vii.
143. Mahmoud LH, Hegazi MA. The surface ultrastructure of the Egyptian liver fluke *Fasciola gigantica*. *J Egypt Soc Parasitol* 2007; 37(2):631-640.
144. Malik S, Duffy P, Shulte PA. Acute splenic infarction. *CMAJ* 2006; 175(3):244.
145. Malka D, Van den EM, Boige V, Dromain C, Ducreux M. Splenic infarction and bevacizumab. *Lancet Oncol* 2006; 7(12):1038.
146. Mandell MS. The diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10(2):387-405, x.
147. Mann CD, Metcalfe MS, Neal CP, Robertson GS. Delayed necrotizing acalculous cholecystitis after multiple trauma. *Am J Emerg Med* 2008; 26(5):631-632.
148. Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2006; 10(2):339-51, ix.
149. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B—clinical implications. *Medscape J Med* 2008; 10(4):91.
150. Meguro M, Soejima Y, Taketomi A et al. Living donor liver transplantation in a patient with giant hepatic hemangioma complicated by Kasabach-Merritt syndrome: report of a case. *Surg Today* 2008; 38(5):463-468.
151. Meier M, Woywodt A, Hoepfer MM, Schneider A, Manns MP, Strassburg CP. Acute liver failure: a message found under the skin. *Postgrad Med J* 2005; 81(954):269-270.
152. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350(6):578-585.
153. Mijandrusic-Sincic B, Stimac D, Kezele B, Miletic D, Brncic N, Poropat G. Acute pancreatitis caused by *Ascaris lumbricoides*: a case report. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3):541-542.
154. Miller KE. Diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Am Fam Physician* 2006; 73(10):1779-1784.
155. Mirilas P, Mentessidou A, Skandalakis JE. Splenic cysts: are there so many types? *J Am Coll Surg* 2007; 204(3):459-465.
156. Moellering RC. Hepatitis—Preface. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(1):XI-XII.
157. Moitra V, Diaz G, Sladen RN. Monitoring hepatic and renal function. *Anesthesiol Clin* 2006; 24(4):857-8ix.

158. Morag I, Epelman M, Daneman A et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006; 148(6):735-739.
159. Muhlfeld AS, Eitner F, Perez-Bouza A, Knuechel R, Heintz B, Floege J. Littoral cell angioma of the spleen mimicking posttransplantation lymphoma in a 63-year-old renal transplant patient. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3):e11-e14.
160. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):795-812, viii.
161. Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):813-8ix.
162. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354(7):731-739.
163. Nylen S, Maurya R, Eidsmo L, Manandhar KD, Sundar S, Sacks D. Splenic accumulation of IL-10 mRNA in T cells distinct from CD4+CD25+ (Foxp3) regulatory T cells in human visceral leishmaniasis. *J Exp Med* 2007; 204(4):805-817.
164. O'Grady J. Modern management of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2007; 11(2):291-303.
165. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81(953):148-154.
166. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1):1-16, vii.
167. Ozgediz D, Devine P, Garcia-Aguilar J, Balibrea JM. Refractory lower gastrointestinal bleeding from portal hypertensive colopathy. *J Am Coll Surg* 2008; 207(4):613.
168. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2325-2336.
169. Paumgartner G, Pusch T. Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):53-80, viii.
170. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2424-2430.
171. Pelaez-Luna M, Levy MJ, Arora AS, Baron TH, Rajan E. Mirizzi syndrome presenting as painless jaundice: a rare entity diagnosed by EUS. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6):974-975.
172. Pelton SI, Kim JY, Kradin RL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2006. A 17-year-old boy with fever and lesions in the liver and spleen. *N Engl J Med* 2006; 355(9):941-948.
173. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1):133-163.
174. Phillips ML. Rethinking Legionnaires'. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (11):668.
175. Pigott DC. Foodborne illness. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(2):475-97, x.
176. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69(7):693-698.
177. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(3):697-6ix.

178. Qureshi WA. Approach to the patient who has suspected acute bacterial cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):409-423.
179. Rana SS, Bhasin DK, Nanda M, Singh K. Parasitic infestations of the biliary tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(2):156-164.
180. Reshetnyak VI, Karlovich TI, Ilchenko LU. Hepatitis G virus. *World J Gastroenterol* 2008; 14(30):4725-4734.
181. REYNOLDS BM, DARGAN EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg* 1959; 150(2):299-303.
182. Rimar D, Kruzel-Davila E, Dori G, Baron E, Bitterman H. Hyperammonemic coma—barking up the wrong tree. *J Gen Intern Med* 2007; 22(4):549-552.
183. Risser WL, Risser JM, Benjamins LJ, Feldmann JM. Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in adolescents who have pelvic inflammatory disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(3):179-180.
184. Rocca LG, Yawn BP, Wollan P, Kim WR. Management of patients with hepatitis C in a community population: diagnosis, discussions, and decisions to treat. *Ann Fam Med* 2004; 2(2):116-124.
185. Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10(3):459-viii.
186. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—aliver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358(22):2378-2387.
187. Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 2008; 358(17):1829-1836.
188. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346(16):1212-1220.
189. Rubini-Campagna A, Kermarrec E, Laurent V, Regent D. [Hepatic and extrahepatic alveolar echinococcosis: CT and MR imaging features]. *J Radiol* 2008; 89(6):765-774.
190. Sanchez W, Talwalkar JA. Palliative care for patients with end-stage liver disease ineligible for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(1):201-219.
191. Sanders G, Kingsnorth AN. Gallstones. *BMJ* 2007; 335(7614):295-299.
192. Saracco G, Giordanino C, Roberto N et al. Fatal multiple systemic embolisms after injection of cyanoacrylate in bleeding gastric varices of a patient who was noncirrhotic but with idiopathic portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(2):345-347.
193. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10(3):627-51, x.
194. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006; 10(2):219-37, vii.
195. Schattner A, Bassevitch A, Diment J. An elderly man with fever and hypodense lesions in the spleen and liver. *CMAJ* 2006; 174(2):163-164.
196. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11(3):577-96, vii.
197. Seitz HK, Stickel F. Alcoholic liver disease in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(4):905-21, viii.

198. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma and early diagnosis. *Clin Liver Dis* 2007; 11(4):817-37, viii.
199. Sidiq H, nkoma-Sey V. HIV-related liver disease: infections versus drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):487-505.
200. Siegel M. Jaundice in Infants and Children. *Ultrasound Clin* 2006; 1(3):431-441.
201. Sigalet D. STEP Procedure. *Op Tech Gen Surg* 2007; 9:39-42.
202. Sinha SK, Udawat HP, Yadav TD, Lal A, Rana SS, Bhasin DK. Gossypiboma diagnosed by upper-GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(2):347-349.
203. Slesak G, Phanthavong P, Rasphone O et al. Obstructive biliary ascariasis with cholangitis and hepatic abscesses in Laos: a case report with gall bladder ultrasound video. *J Infect* 2007; 54(4):e233-e235.
204. Stavitsky AB. Regulation of granulomatous inflammation in experimental models of schistosomiasis. *Infect Immun* 2004; 72(1):1-12.
205. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):115-125.
206. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(7):411-425.
207. Stewart L, Grifiss JM, Jarvis GA, Way LW. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation. *Am J Surg* 2006; 192(5):598-603.
208. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2498-2508.
209. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008; 121(2):119-126.
210. Stribling R, Sussman N, Vierling JM. Treatment of hepatitis C infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(2):463-486.
211. Stringer MD. The role of liver transplantation in the management of paediatric liver tumours. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(1):12-21.
212. Swart J SS. Role of Vascular Ultrasound in the Evaluation of Liver Disease. *Ultrasound Clin* 2007; 2(3):355-375.
213. Tae KK H-JjWS. Hepatic Neoplasms: Features on Grayscale and Contrast Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Clin* 2007; 2(3):333-354.
214. Takahashi M, Nishizawa T, Gotanda Y et al. High prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses and viremia of hepatitis B, C, and D viruses among apparently healthy populations in Mongolia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(2):392-398.
215. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9(3):383-98, vi.
216. Thomas LR, Baden L, Zaleznik DF. Clinical problem-solving. Chest pain with a surprising course. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1134-1138.
217. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3):505-14, ix.

218. Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):917-36, viii.
219. Toubia N, Sanyal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2008; 92(3):551-74, viii.
220. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339(17):1217-1227.
221. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006; 10(3):665-6xi.
222. Tsai KY, Brenn T, Werchniak AE. Nodular presentation of secondary syphilis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2 Suppl):S57-S58.
223. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3):469-4ix.
224. Veillette G, Castillo CF. Distal biliary malignancy. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1429-47, xi.
225. Verbese J, Birkett DH. Common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1315-28, ix.
226. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune Hepatitis and PSC Connection. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):187-202, x.
227. Verna EC, Brown RS, Jr. Hepatitis C and liver transplantation: enhancing outcomes and should patients be retransplanted. *Clin Liver Dis* 2008; 12(3):637-63x.
228. Vimalraj V, Jyotibas D, Rajendran S et al. Macronodular hepatic tuberculosis necessitating hepatic resection: a diagnostic conundrum. *Can J Surg* 2007; 50(5):E7-E8.
229. Wakabi W HJ. Infectious disease surveillance update. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (7):412.
230. Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infections. *Med Clin North Am* 2008; 92(6):1345-61, x.
231. Walsh RM. Innovations in treating the elderly who have biliary and pancreatic disease. *Clin Geriatr Med* 2006; 22(3):545-558.
232. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1974-1976.
233. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *N Engl J Med* 2007; 357(19):1974-1976.
234. Wang SY, Wu JC, Chiang TY, Huang YH, Su CW, Sheen IJ. Positive selection of hepatitis delta antigen in chronic hepatitis D patients. *J Virol* 2007; 81(9):4438-4444.
235. Waxman AB, Shepard JA, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2003. A 73-year-old woman with pneumonia and progressive respiratory failure. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1902-1912.
236. Weber S, Gressner OA, Hall R, Grunhage F, Lammert F. Genetic determinants in hepatic fibrosis: from experimental models to fibrogenic gene signatures in humans. *Clin Liver Dis* 2008; 12(4):747-57, vii.

237. Weisberg SS. Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context, Part I. *Dis Mon* 2007; 53(9):422-466.
238. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2):231-236.
239. Williamson RC. Acalculous disease of the gall bladder. *Gut* 1988; 29(6):860-872.
240. Wilson AL, Kaufman MW, Thomson RB, Jr., Gavin PJ. Fulminant fatal toxic shock syndrome with *Staphylococcus aureus*. *Am J Emerg Med* 2007; 25(2):225-226.
241. Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity* 2007; 26(1):117-129.
242. Wu HM, Kortbeek JB. Management of splenic pseudocysts following trauma: a retrospective case series. *Am J Surg* 2006; 191(5):631-634.
243. Yamashita H, Fukuchi T, Ito D et al. [A case of hepatic actinomycosis diagnosed by thin needle aspiration biopsy successfully treated with antibiotics]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2007; 104(5):698-702.
244. Yang YF, Wang HJ, Kan WC, Kuo HL, Huang CC. Pyogenic liver abscess in ESRD patients undergoing maintenance dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5):856-861.
245. Young CC, Niedfeldt MW, Gottschlich LM, Peterson CS, Gammons MR. Infectious disease and the extreme sport athlete. *Clin Sports Med* 2007; 26(3):473-487.
246. Zaliakas J, Munson JL. Complications of gallstones: the Mirizzi syndrome, gallstone ileus, gallstone pancreatitis, complications of "lost" gallstones. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6):1345-68, x.
247. Zaman A. Portal hypertension-related bleeding: management of difficult cases. *Clin Liver Dis* 2006; 10(2):353-70, ix.
248. Zhang KY, Tung BY, Kowdley KV. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2007; 11(2):265-281.
249. Zimmerman MA, Cameron AM, Ghobrial RM. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10(2):259-73, viii.
250. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):1-26, vii.
251. Zubkov AY, Rabinstein AA, Dispenzieri A, Wijdicks EF. Primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology* 2007; 69(11):1136-1141.
252. Zuniga J, Lillo L, Shin JJ et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi O:1,9,12 polysaccharide-protein conjugate as a diagnostic tool for typhoid fever. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4545-4550.

CAPÍTULO 18

EL RETROPERITONEO.

*“La educación es lo que sobrevive cuando lo
Que se aprendió se ha olvidado”* Skinner F. (1904-90)

El retroperitoneo había estado relativamente fuera del alcance de la exploración clínica dado que por delante su palpación es casi imposible y por detrás lo es totalmente por la presencia de los cuerpos vertebrales y los poderosos músculos erectores de la espalda, además de la interferencia de las costillas por arriba y la pelvis por debajo. Con el advenimiento del US, la TAC, la RNM y otros recursos tecnológicos de imagen, actualmente se han “derrizado” las barreras anatómicas que mantenían aisladas del estudio morfológico, a muchas de las estructuras que ahí se encuentran.

Éste compartimiento, se forma en capas y la propia fascia retroperitoneal está integrada por otros revestimientos muy discretos que representan a las diferentes hojas del mesenterio embrionario.

La pared corporal primaria del embrión se origina a partir del mesénquima, del cual se desarrollan los cuerpos vertebrales, los músculos para espinales y el psoas; además está cubierta por la fascia transversal, la cual forma el límite externo de las cavidades retroperitoneal y peritoneal. En las profundidades de la fascia transversal se encuentra una cantidad variable de grasa preperitoneal, que forma el espacio pararenal posterior.

Los riñones se forman en la pelvis y ascienden hasta su localización en el adulto; como resultado de ello, la fascia que rodea los rodea, forma un cono ahusado que se fusiona con sus caras posterior y externa a la superficie de la grasa pro peritoneal.

En consecuencia en éste estadio del desarrollo embrional, formalmente existen **dos** espacios retroperitoneales, uno perirenal, que contiene al riñón, la glándula adrenal, el uretero proximal y grasa, y otro posterior, para renal que sólo contiene grasa; al adosarse estos dos revestimientos se crea entre ellos, un espacio potencial de gran importancia quirúrgica del que “la naturaleza” puede echar mano para descomprimir espontáneamente a las colecciones que se llegan a generar en los espacios que limita. Se le conoce como plano *interfacial posterior* o *retrorenal*.

El espacio perirrenal está subdividido por laminas fibrosas delgadas, que le fragmentan en muchos compartimientos pequeños que se llegan o no a comunicar entre si. Éstas láminas, también forman septos que atraviesan la grasa perirenal e

interconectan la cápsula del riñón con las fascias prerenales anterior y posterior. Al continuarse con los planos interfaciales, pueden actuar como conductos sin válvulas, es decir bidireccionales, que van desde ellos hacia el espacio perirenal, facilitando con ello la diseminación de *sangre, líquidos, edema, gas y tejido blando infiltrante*.

El siguiente paso clave en el desarrollo del embrión, es el complejo proceso de la rotación y fusión del intestino y su mesenterio dorsal (con el páncreas y el duodeno), además del crecimiento acelerado del aparato digestivo y el hígado.

En conclusión, el concepto de los planos interfaciales, explica por que a pesar de que existe un espacio perirenal cerrado, los fluidos (L. *fluidus* = cuerpo con poca adhesión molecular que toma la forma del recipiente o vaso que lo contiene) pueden escurrirse a través de los septos perirenales y extenderse hacia los planos interfaciales. Desde ese sitio, a través del plano interfacial combinado, la fascia desciende hasta la pelvis, y a través de la línea media lo hace por medio del plano interfacial retromesentérico.

Existen varios ejemplos clínicos, que precisamente se explican por ésta configuración anatómica.

En la pancreatitis aguda, los fluidos se extienden hacia el espacio para renal anterior, al saco menor y los mesenterios, pero en ocasiones se acumulan en los espacios retroperitoneales interfaciales, de tal manera que comprometen por un lado el plano retroperitoneal posterior cruzando la línea media, mientras que por otro, hacia abajo, llegan al retroperitoneo pélvico y hacia arriba al diafragma, y de ahí al mediastino. Igualmente, pueden entrar hacia el triángulo lumbar y la fascia transversal, arribando primero al plano interfacial posterior para extenderse, a través de una hendidura entre el límite interno de la fascia para renal posterior y el borde externo del cuadro de los lomos, a la zona del flanco en donde genera el llamado signo de Grey Turner (1877-1951), como se llama a una mancha “verde sucio” (según la descripción original de Grey), que puede ser bilateral.

El síndrome que Cullen (1868-1953) describió originalmente en un caso de embarazo ectópico, también es una equimosis, pero de localización periumbilical y además de la pancreatitis, se relaciona con hemorragia retroperitoneal, ruptura esplénica, aneurisma aórtico roto, etc. Claro, la mancha al paso de los días también se pone verdosa. En éste caso, la sangre llega a la zona periumbilical a través del ligamento falciforme del hígado. G. H. Fox (1846-1937), por cierto dermatólogo de profesión, explicó que en el signo que lleva su nombre, la sangre liberada en una hemorragia retroperitoneal, puede bajar a lo largo de la fascia del psoas y el músculo iliaco, para hacerse subcutánea en la cara anterior del muslo superior. El porque no se extiende más allá, lo atribuyó a la fusión de la fascia de Scarpa (1747-1832) con la fascia lata.

El signo de J. H. Bryant (1867-1906), quien le describió asociado a la ruptura de los aneurismas de la aorta abdominal, es equivalente a los anteriores solo que se refiere al color azul verdoso que toma el escroto.

Los casos de perforación duodenal por úlcera péptica, trauma, endoscopia, cuerpo extraño, etc., son las principales causas de escape de líquido hacia el espacio interfacial anterior, de donde éste se puede extender hacia el espacio interfacial

pancreático duodenal, y cruzar la línea media por el plano retromesentérico interfaccial anterior, además de extenderse incluso alrededor del riñón; precisamente a ésta asociación de úlcera péptica perforada dolor en el hipocondrio derecho y gas retroperitoneal se conoce como síndrome de Valentino. El gas se suele diseminar con más facilidad, el que por cierto, frecuentemente tiene la misma distribución en casos de pancreatitis enfisematosa. La TAC sin duda, permite el diagnóstico así como la evaluación de la magnitud del desplazamiento.

En la ruptura de un aneurisma de la aorta o una lesión de la cava inferior, la hemorragia se puede comunicar al retroperitoneo. La mayoría de los aneurismas sangran hacia atrás y se acomodan en el espacio del psoas o se extienden hacia el plano interfaccial posterior detrás del riñón. La cava inferior sangra directamente hacia el plano interfaccial posterior derecho. En ambos casos puede existir hematoma perirenal bilateral, aunque los planos anteriores se comprometen con menor frecuencia. La hemorragia aórtica también puede disecar la pelvis y presentarse como una masa en la ingle, a donde se desplaza través del espacio interfaccial combinado. Con menor frecuencia irrumpe en el plano interfaccial anterior y por compresión, llega a obstruir al duodeno, colon y vía biliar.

Algunos sarcomas renales llegan a pesar más de 6,000 gramos y no es raro encontrar su extremo inferior en el retroperitoneo pélvico; los pancreáticos también se suelen extender hacia el espacio perirenal. Son varios los mecanismos por los que la enfermedad metastásica se disemina por los espacios perirenales y los planos interfaciales. La mayoría de los ganglios para aórticos y pericavales, se comunican con sus homólogos cercanos al hilio renal, y de ahí se conectan con un plexo muy rico de vasos linfáticos en el espacio perirenal, que está en comunicación con los linfáticos pleurales y transdiafragmáticos.

En conclusión, el retroperitoneo, tiene un evidente origen embriológico, se comunica sin duda por planos anatómicos, genera signos clínicos por demás evidentes, y proporciona imágenes radiológicas, que confirman la existencia, de planos de disección muy bien definidos, que se han sido generados por la fusión de los mesenterios dorsales del embrión. Aunque estos aparentemente no se vean en condiciones normales, ya que son virtuales, en condiciones patológicas se abren estableciendo una verdadera *autopista* anatómico-biológica, que va desde el diafragma (y mediastino) hasta el piso pélvico, lo que explica el escurrimiento de fluidos, y lamentablemente el crecimiento y diseminación de enfermedades infiltrante que difícilmente se pueden reseca en su totalidad.

Pared abdominal posterior.

Las cinco vértebras lumbares generan una lordosis (Gr. *lōrdosis* = convexidad anterior) por lo que se proyectan hacia adelante insinuándose hacia la cavidad abdominal. La proyección central se acentúa por la presencia de la aorta y la cava inferior. A ambos lados de esta "quilla" roma, se encuentran las canaladuras o correderas para vertebrales, cuyo contenido la mayoría de las veces es imposible palpar dada su profundidad, ya que están en relación por delante con la pared abdominal anterior y por detrás cubiertos por los músculos lumbares y la presencia de las costillas y los alerones de la pelvis. El piso (cara posterior del abdomen) de estas canaladuras lo conforman los músculos

psaos, cuadrado lumbar y además de la cresta pélvica, el músculo iliaco. Los riñones por detrás se encuentran parcialmente cubiertos por las costillas en las partes altas de las canaladuras, mientras que el páncreas cruza de lado a lado en íntimo contacto con el cuerpo vertebral de L 1. El ligamento vertebral longitudinal está por delante de los cuerpos intervertebrales y llega hasta el promontorio lumbo-sacro, en donde se fusiona con el periostio del sacro.

El *músculo psoas* ocupa la corredera entre los cuerpos y las apófisis transversas de las vértebras lumbares, de donde pasa hacia abajo, saliendo de la pelvis por debajo del ligamento inguinal para insertarse en el trocánter menor del fémur. Rodea y literalmente aprisiona al plexo lumbar y está cubierto por una fascia muy densa. Las inserciones en la columna se dan en los discos intervertebrales lumbares, en las cercanías a los mismos sobre los cuerpos vertebrales y en unos arcos fibrosos que pasan por encima de las concavidades de los cuerpos lumbares; también se inserta en el extremo interno de las apófisis transversas. Los arcos fibrosos mencionados son cuatro y “brincan” los cuerpos de las primeras cuatro vértebras lumbares, pasando por debajo de ellos, las cuatro arterias y venas lumbares las que transcurren por fuera y atrás del psoas, acompañadas de ramos simpáticos. La fascia que le cubre es muy fuerte y se extiende a lo largo del borde pélvico insertada en la línea ilio-pectínea; precisamente esto hace que el pus de los abscesos del psoas y de las vértebras (como en el mal de Pott (1714-1788) no se proyecte hacia el abdomen y al ser retenido dentro de ella, busque el plano de menor resistencia, y se desplace hacia abajo haciéndose superficial en ¡la región inguinal! El ligamento arcuato interno, es un engrosamiento de la fascia del psoas que se extiende del cuerpo de la segunda vértebra lumbar hacia la apófisis transversa de la primera; precisamente ahí se insertan fibras del diafragma, y por ello toda la porción superior del psoas se considera intratorácica. El tronco del simpático pasa por debajo de ese ligamento arcuato hacia el abdomen.

El *músculo cuadrado de los lomos* en una “sabana” muscular que también se encuentra en la canaladura para vertebral, extendiéndose desde el reborde del psoas por dentro hasta el transverso del abdomen; se encuentra en el compartimiento anterior de la fascia lumbar. Representa a la capa intermedia de la pared abdominal anterior y en consecuencia está “en plano” con los músculos intercostales.

La *fascia de la pared abdominal posterior* cubre al iliaco y a los músculos ya mencionados. Es un sitio magnífico para el anclaje posterior del peritoneo y de las vísceras retroperitoneales, sin que éstas se alteren o varíen por las contracciones de esos músculos. La pared abdominal posterior recibe sangre de arterias segmentarias que son el equivalente lumbar de las arterias intercostales. Al salir por los agujeros intervertebrales, los nervios espinales se incorporan a la masa muscular del psoas, en donde dan ramas segmentarias que inervan al psoas y al cuadrado de los lomos, además de unirse entre sí para dar origen dentro de la masa muscular del psoas, al plexo lumbar.

Las *arterias de la pared abdominal posterior* provienen de la aorta, tres de ellas son troncos impares que irrigan a los derivados del tubo digestivo (tronco celiaco, mesentérica superior y mesentérica inferior), las demás son pares (suprarrenales, renales, gonadales y parietales).

Las *venas lumbares* drenan a la pared abdominal latero-posterior, la tercera y cuarta lo hacen a la cava inferior, lo que implica que las de lado izquierdo crucen por detrás de la aorta abdominal para alcanzarla, pero las dos superiores se unen para formar la *vena lumbar ascendente*, cuyo tronco se dirige verticalmente hacia arriba, de tal manera que la de lado izquierdo pasa a través del pilar izquierdo del diafragma para unirse a la vena subcostal y originar a la hemiaórgos, mientras que la derecha, a través del orificio aórtico, se une a la subcostal derecha y da origen a la vena aórgos.

El páncreas.

Anatomía básica.

Pesa aproximadamente 80 gr y se localiza en el retroperitoneo, inmediatamente por detrás de la membrana peritoneal parietal posterior. De su cara anterior, justo por arriba de su borde inferior, se desprende el mesocolon transversal, lo que hace que casi toda la glándula se encuentre en el compartimiento supracólico. Se divide anatómicamente en cabeza, cuello, cuerpo y cola, la primera y la última se encuentran en las canaladuras para vertebrales ya descritas, pero el cuello y el cuerpo se encuentran “montados” sobre la cava inferior y la aorta a la altura del cuerpo de la primera vértebra lumbar.

La *cabeza*, está rodeada por la arcada duodenal, y por detrás, además de la cava se relaciona con las venas renales derecha e izquierda. En su cara posterior está en íntima relación con la porción terminal del colédoco, el cual en ocasiones le hace un túnel. De la parte inferior se desprende una prolongación en forma de gancho que se denomina *proceso uncinado* el que se proyecta por detrás de los vasos mesentéricos superiores por lo que se relaciona con la aorta. Precisamente la parte del cuello se apoya en la vena mesentérica superior y con el arribo de la vena esplénica, el inicio de la porta.

El *cuerpo*, se va dirigiendo para atrás hacia la concavidad para vertebral izquierda, en relación posterior con la vena renal izquierda, la aorta, el pilar diafragmático, el músculo psoas izquierdo, el polo inferior de la glándula suprarrenal y el hilio del riñón izquierdo.

La *cola*, a la altura del hilio y la cara anterior del riñón izquierdo, se dirige hacia adelante, acompañada por los vasos esplénicos y linfáticos, se localiza entre las hojas del ligamento espleno-renal e incluso toca al hilio del bazo.

El conducto pancreático tiene una anatomía variable y hasta en el 10% de los individuos la secreción exocrina drena por la papila accesoria. La propia anatomía de la papila principal es variable y la apertura de los conductos está protegida por un mecanismo esfinteriano complejo.

La irrigación arterial depende principalmente de la arteria esplénica, aunque la cabeza recibe un aporte importante por las pancreático-duodenales superior e inferior. El drenaje venoso se hace a la vena esplénica y por medio de las venas pancreático-duodenales superior e inferior a la porta y a la mesentérica superior respectivamente.

Las fibras nerviosas de la división simpática del sistema nervioso autónomo llegan al páncreas a través de los nervios espláncnicos y las fibras parasimpáticas

por el nervio vago. Los nervios siguen a los vasos sanguíneos y a los conductos pancreáticos para llegar hasta el acino. Los espláncnicos también contienen fibras aferentes viscerales (dolor), y todo ese sistema está compuesto, desde el quinto hasta onceavo segmento torácico, de fibras eferentes preganglionares. Estos nervios atraviesan el diafragma para entrar al plexo celiaco y ganglionar. La sensación dolorosa se transmite por las fibras simpáticas eferentes dentro del páncreas hacia el plexo celiaco de donde los nervios espláncnicos los llevan hacia la médula espinal torácica. No parece ser que el vago esté relacionado con la transmisión de estímulos dolorosos.

El diámetro de los nervios pancreáticos en la pancreatitis aguda (PA), está aumentado, aunque el área principal atendida por la rama se ve disminuida debido a la atrofia parenquimatosa y la fibrosis, sin embargo no parece haber evidencia de constricción por el tejido fibroso.

Más del 98% de la masa pancreática se dedica a la función exocrina; el estímulo para ello llega a través del vago o se genera localmente en el duodeno por la presencia de grasas y proteínas, donde se secreta la colecistoquinina, que es un poderoso estimulante de la respuesta exocrina pancreática, caracterizada por la producción de una solución viscosa rica en enzimas hidrolíticas y bicarbonato; las primeras empleadas para la fragmentación de las moléculas grandes de comida, y el segundo para que neutralice el ácido gástrico que pasa al duodeno.

Algunas enzimas como amilasa, lipasa, ADNasa y ARNasa se secretan de inicio en su forma activa, pero otras, incluyendo la mayoría de las enzimas digestivas como *tripsina*, quimotripsina, fosfolipasa, elastasa y carboxipeptidasa, se sintetizan como proenzimas inactivas llamadas también *cimógenos*, los que se expulsan por exostosis hacia los canales pancreáticos, siendo activados, sólo cuando ya se encuentran en la luz del duodeno, por la acción de la *entero peptidasa*. Muchas de las hidrolizas lisosomales también se sintetizan como proenzimas inactivas, pero su activación se hace aún dentro de la célula del acino.

Dada la función exocrina, de la glándula, no es raro que hasta el 80% de su volumen esté constituido por células acinares las que requieren de un complemento anatómico para el drenaje del jugo, lo que explica el porqué de que las células ductales representen entre el 9% y 16% de la masa. Entre el 1% y el 2% del remanente lo conforman las células de los islotes, siendo más que suficientes para cumplir con su función endócrina.

En condiciones fisiológicas normales, dentro del páncreas se activan espontáneamente, pequeñas cantidades de tripsinógeno, el que se convierte en tripsina. Contra ello, la glándula cuenta con un mecanismo intrínseco que la neutraliza bloqueando su acción. Entre estos mecanismos protectores se encuentra la secreción de un *inhibidor específico de la tripsina* llamado SPINK1 que llega a bloquear hasta el 20% de su actividad pero sin inhibir ni a la mesotripsina ni a la quimotripsina. Otro mecanismo de defensa, es la autólisis de la tripsina activada prematuramente; también se cuenta con la presencia de cantidades sustanciales de *antiproteasas* no específicas en el intersticio pancreático, como son la α -1-antitripsina y la α -2-macroglobulina. La falla de estos mecanismos, hace que, con la activación intrapancreática de la tripsina se activen otras proenzimas

proteolíticas, y lógicamente su presencia ocasiona *autodigestión*, la cual ocasiona gran destrucción enzimática de las proteínas. De no bloquearse, se acrecienta continuamente la cascada de la activación enzimática, con lo que se va ampliando el proceso de autodestrucción, ocasionando una secuela fisiopatológica llamada *pancreatitis*, la que es muy difícil de inhibir una vez que se ha iniciado.

SPINK 1 pertenece a la familia de las proteasas de serina, y en 1948 originalmente, se le llamó “inhibidor de la secreción pancreática de tripsina”. Más adelante se cambió su nombre en base a su denominación en inglés serine protease inhibitor *Kasai* type y se agregó el 1 para distinguirlo del que producen otros mamíferos. No sobra repetir, que su papel fundamental es la prevención de la autodigestión pancreática por la presencia descontrolada de tripsina. La reducción de su actividad es un paso importante en la patogénesis de la pancreatitis. El gene de SPINK1 se localiza en el cromosoma 5.

Lesiones pancreáticas no tumorales.

Fibrosis quística.

Es una de las enfermedades genéticas más común y a menudo es letal; predomina entre los caucásicos (1:3200). Una de sus características es la disfunción generalizada de las glándulas exocrinas, cuyos productos tienen muy alteradas sus propiedades físico-químicas lo que resulta, en relación a la pancreática, en mala absorción intestinal. Las secreciones de la glándula se precipitan dentro de los conductos pancreáticos los cuales se bloquean totalmente, lo que a su vez genera ectasia ductal con infiltración y reemplazo graso de los acinos. Esta insuficiencia exócrina del páncreas se manifiesta por esteatorrea y evacuaciones oleosas y voluminosas, aunque hasta el 18% no presentan esteatorrea, pero sí evidencias de mala absorción. En los recién nacidos es una causa de íleo meconial. Dado que también se bloquean los conductos biliares, se llega a asociar a cirrosis, y desde luego a las típicas manifestaciones pulmonares (tos, tórax enfisematoso y dedos en palillo de tambor). Un dato diagnóstico es la presencia de niveles elevados de cloruro de sodio en el sudor (por arriba de 90 mmol L⁻¹) por lo que cuando se *besa* a los menores, estos “saben salados”.

Pancreatitis aguda (PA).

Resulta de la digestión del páncreas por sus propias proteasas. La hiperestimulación pancreática o sus lesiones generan la activación de sus enzimas y proenzimas, las cuales pasan al intersticio; además se incrementa la permeabilidad del recubrimiento ductal, de tal manera que muchas de las enzimas que normalmente se secretan ya activadas, se “escurren” hacia el parénquima, con lo que se inicia la autodigestión. Lógicamente si el proceso es continuo, los mecanismos de autocontrol se ven rebasados, lo que lleva a la elevación de la concentración intracelular de calcio, así como a la disminución de pH, lo que a su vez por la alteración en el factor nuclear $\kappa\beta$, genera activación prematura del tripsinógeno. Igualmente la tripsina activa otras enzimas como fosfolipasa, quimotripsina y elastasa, y echa a andar otras cascadas entre las que se encuentran la del complemento, de la

calicreína-quinina y de la fibrinólisis. Una vez desencadenada la autodigestión, se establece un ciclo vicioso en el cual las enzimas lesionan a las células por lo que estas a su vez liberan más enzimas activas. La destrucción se disemina a lo largo de la glándula y se extiende hacia los tejidos peripancreáticos. Todo el proceso, genera la liberación de citoquinas inflamatorias, las cuales acaban siendo las responsables de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, ya que *disparan* la migración de los leucocitos, producción de lipo proteína asociada a fosfolípidos (LPAFL₂), activación del complemento, y desgranulación de los neutrófilos, además de la producción de óxido nítrico y radicales de O₂.

En los países occidentales, las principales causas de pancreatitis aguda son el alcohol y la litiasis vesicular (80%-90%). Otras menos frecuentes son hiperlipidemia, hipercalcemia, trauma, medicamentos, infecciones virales (paperas), alteraciones en la función del esfínter de Oddi, algunas anomalías congénitas del conducto pancreático y el veneno de alacrán.

En la *pancreatitis alcohólica*, hasta la fecha no se sabe el mecanismo por el que éste genera la autodigestión pancreática. Es posible que ocasione un incremento de la presión intraductal, y/o de su permeabilidad, pensándose que también tenga, por medio del acetaldehído, algún efecto tóxico directo sobre las células acinares, y que, además de la lesión aguda, sea capaz de alterar las células estelares del páncreas, lo que resulta en una sobreproducción de colágena y otras proteínas de la matriz, lo que explicaría la fibrosis pancreática típica en los alcohólicos crónicos. Es posible que la *colecisto-quinina* juegue un papel importante, ya que el alcohol potencializa el efecto que esta tiene en la activación del factor nuclear kappa-beta (FNKβ). Además, existen experimentos que orientan al hecho de que el alcohol, hace receptiva a la membrana plasmática baso-lateral a la activación de una exocitosis aberrante de gránulos de cimógenos para que pasen hacia los espacios intersticiales, lo que da origen a la producción de citoquina durante la fase de inflamación de la pancreatitis aguda. También se ha pensado en la posibilidad de que el alcohol cause espasmo de esfínter de Oddi, o que predisponga a la precipitación de proteínas insolubles que forman verdaderos tapones en los canalículos pancreáticos. En ocasiones, los niveles de triglicéridos se encuentran moderadamente elevados.

En la *PA por litiasis*, parece ser que lo que conlleva a un incremento de la presión dentro del sistema de drenaje, es el reflujo de bilis hacia el conducto pancreático, ocasionado por el bloqueo transitorio del ampulla, sobre todo por cálculos pequeños. Sin embargo no se pudo comprobar la asociación lodo biliar=pancreatitis, aunque se considera que existe la posibilidad de que induzca a la aparición de un brote de PA. Sea lo que fuere, la obstrucción del conducto pancreático ocasiona que el incremento en la presión, dé origen a la activación prematura de las enzimas, así como de la producción de citoquinas, por las células acinares. Esto va seguido de un reclutamiento de leucocitos e incremento en las moléculas de adhesión, lo que induce a la producción de más citoquinas, iniciándose con ello un ciclo vicioso en el cual, a más citoquinas, más leucocitos y en consecuencia más citoquinas, etc.

Existen otras causas de pancreatitis obstructiva, entre ellas, se encuentran parásitos (áscaris), fibrosis del esfínter de Oddi, tumores periampulares, cáncer pancreático y coágulos.

La PA inducida por *hipertrigliceridemia* rara vez ocurre cuando los niveles de triglicéridos se encuentran por debajo de 20 mmol/L y constituye entre el 1.3% y el 3.8% de los casos. No es raro ver elevaciones moderadas en pacientes con el cuadro agudo, y estos se consideran más una característica del mismo que su causa. Cuando la hipertrigliceridemia es la causante, habitualmente se aprecian quilo micrones en la sangre. Se supone que éstas partículas, ricas en lípidos, comprometen el flujo sanguíneo de la red capilar del páncreas, lo que ocasiona isquemia acinar, la que a su vez lleva a la activación o daño de sus células, exponiendo a los quilo micrones a la acción de la lipasa pancreática. Esta lipasa, libera ácidos grasos libres provenientes de los triglicéridos que se encuentran dentro de los capilares pancreáticos, lo que a su vez estimula, por la isquemia, a las ya de por sí activadas células acinares, para producir citoquinas y reclutar células inflamatorias en la glándula.

La *hipercalcemia* causa PA por el depósito de calcio en el conducto pancreático o porque, dentro del parénquima, induce la activación del tripsinógeno. La baja incidencia de PA en pacientes con hipercalcemia crónica, sugiere que deben estar involucrados, al igual que en la PA relacionada con medicamentos, algunos otros factores.

La PA por *medicamentos* puede deberse a una respuesta idiosincrásica, como sucede con algunas drogas entre las que se encuentran 6-mercaptopurina, amino salicilatos y sulfonamidas, o estar directamente relacionados a efectos tóxicos de otras como los diuréticos o las sulfonamidas. En el caso de PA aguda asociada a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se piensa que el mecanismo obedece a angio edema de la glándula. Para considerar que la pancreatitis es ocasionada por un medicamento, se debe presentar cuando éste se está administrando, mejorar o resolverse cuando se suspende y claro no coincidir con otras de las etiología ya discutidas.

La PA *postquirúrgica*, representa una inflamación precipitada por alteraciones en la microcirculación, la cual parece jugar un papel importante en la progresión de una pancreatitis edematosa, a la variedad necrosante. Entre las causas se considera que las enzimas activadas, quininas y otros mediadores, ocasionan un pobre flujo sanguíneo por hemo concentración, hipercoagulabilidad intravascular, o compromiso de la irrigación arteriolar por espasmo, daño endotelial, edema, e incluso trombosis. Desde luego no hay que olvidar el daño tóxico directo. Lógicamente la manipulación brusca, la hipotensión transoperatoria, así como la biopsia o la litotripsia renal, pueden ocasionar pancreatitis traumática.

Cerca del 2% de las PA son causadas por *colangio-pancreatografía retrógrada*, y es la complicación más común del éste procedimiento diagnóstico. La mayoría son casos poco graves. Se han propuesto dos teorías para explicar su fisiopatología. Primero, se considera la posibilidad de que la intubación del ampulla sea traumática, generándose un espasmo, con lo que al retardarse el drenaje del conducto, se llega a generar un aumento importante de la tensión en su luz. La otra es que el incremento de la presión hidrostática por la inyección del medio de contraste, lesione al parénquima y desde luego al conducto. Es posible que ambos mecanismos coadyuven de manera sinérgica a la aparición del problema.

Se ha considerado a varias *mutaciones genéticas*, como las responsables de algunos casos de PA, cuya participación posiblemente sea responsable de la activación prematura de los zimógenos pancreáticos dentro de la propia glándula. Algunas de ellas son de alta penetrancia como las mutaciones en los codones 29 y 122 del gene del tripsinógeno catiónico. Otras son de baja penetrancia o son raras en la población, como es el caso de los codones 16, 22 y 23 del mismo gene del tripsinógeno catiónico, así como mutaciones en SPINK1. También se han asociado algunas mutaciones en los genes de la fibrosis quística.

En los *pacientes inmunocompetentes*, el virus de las paperas y coxsackie B, son causa de pancreatitis por infecciones, otros más que se han sumado a la lista incluye al de la hepatitis B, Cytomegalovirus, Herpes simplex y Varicella zoster.

Aunque rara vez, la PA ocasionalmente se presenta en casos de pacientes con SIDA, pero en ellos son más comunes las infecciones y los abscesos pancreáticos.

Las *úlceras duodenales* posteriores, llegan a “penetrarse” al páncreas y además de ocasionar pancreatitis aguda, pueden ser causa de hemorragia masiva. Ésta es una complicación cada día menos frecuente.

La *ponzoña* de alguna variedad de alacranes, sobre todo las de Trinidad y Brasil, cuando pasa al torrente sanguíneo llega a desencadenar una estimulación colinérgica tan masiva del páncreas, que es más que suficiente para ocasionar PA.

La PA por *isquemia* es rara ya que la irrigación de la glándula es muy rica, sin embargo por la acción directa de algunas drogas como la cocaína o la ergotamina, estados de hipercoagulación, o por problemas de embolismo por ateroma, vasculitis, lupus eritematoso sistémico e incluso poliarteritis nodosa, se presenta isquemia regional que llega a desencadenar PA.

Independientemente de la etiología, los cambios bioquímicos disparan la activación enzimática a nivel tisular, lo que ocasiona daño a las células acinares, del intersticio y al endotelio vascular. Los cambios microcirculatorios aumentan la permeabilidad vascular y el edema (pancreatitis intersticial). Existe una muy evidente invasión por macrófagos y polimorfonucleares desde los estadios iniciales, pudiendo intervenir en ello la activación del complemento, con la subsecuente liberación de C5. La activación de los granulocitos y macrófagos ocasiona liberación de enzimas lipolíticas y proteolíticas, metabolitos del oxígeno reactivo, citoquinas pro inflamatorias como interleucinas 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral (FNT), metabolitos del ácido araquidónico como las prostaglandinas, factor de activación plaquetaria, y leucotrienos. Como ya se mencionó anteriormente, éstas reacciones no son sólo locales, sino que tienen una expresión sistémica, con lo que se ve rebasada la capacidad de todos los sistemas antioxidantes endógenos. Esto también daña a la microcirculación pancreática con el consecuente incremento en la permeabilidad vascular, trombosis, hemorragia y finalmente necrosis glandular.

La triada enzimas pancreáticas activadas + compromiso microcirculatorio + liberación de mediadores inflamatorios, conlleva una agresión sistémica que se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y por ello algunos enfermos presentan complicaciones incluyendo síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), derrames pleurales, lesión renal aguda (LRA), choque y depresión del miocardio. Otra posible causa de los problemas respiratorios

sería la liberación de lecitinasa (fosfolipasa activa A) la cual digiere a la lecitina, componente importante del surfactante.

La depresión del miocardio, es consecutiva a la disminución del tono vascular ocasionada por la mala distribución de la microcirculación periférica, con lo que por este estado hipercatabólico, se limita la oxigenación tisular como sucede en las condiciones de gran demanda metabólica. La LRA, es secundaria a la hipovolemia e hipotensión. Se suelen presentar otras complicaciones metabólicas como ceto acidosis diabética, hiperglicemia, hipoglicemia, hiperlipidemia e hipocalcemia. La patogénesis de la hipocalcemia es multifactorial, incluyéndose la producción de jabones de calcio, la formación de complejos de ácidos grasos libres con albúmina, traslocación intracelular de calcio y desajustes hormonales de parato hormona, glucagon y calcitonina.

Durante la evolución de la PA también se suele alterar la barrera intestinal lo que ocasiona traslocación bacteriana y secundariamente a ella, infección sistémica. Es posible que esa alteración del intestino se deba a puenteo arterio venoso ocasionado por la isquemia resultante de la hipovolemia.

Histológicamente se identifica edema intersticial, y hay evidencia de una marcada proteólisis, lo que refleja autodigestión tisular. La red vascular está desordenada, en algunos sitios se aprecia hemorragia y las zonas se perciben negro-azulosas. La necrosis grasa es manifiesta, y suele encontrarse en otros sitios como el epiplón, mesenterio y demás zonas abdominales. Ésta se origina porque, como ya se dijo, la lipasa pancreática actúa sobre los triglicéridos liberando ácidos grasos, lo que a su vez da origen a los típicos depósitos blanquecinos. El tejido necrosado se segrega del sistema ductal de la glándula y llega a producir quistes sin ningún recubrimiento epitelial, y cuyo contenido habitualmente es estéril, lo que presupone la actividad digestiva de las enzimas lisosomales. Algunas veces se pueden romper espontáneamente hacia la cavidad peritoneal, en otras comprimen al duodeno o al colédoco. Igualmente se puede infectar alguna zona de la glándula lo que genera abscesos. De yugularse oportunamente el proceso, las lesiones son reversibles.

Ocasionalmente la necrosis grasa también se presenta en el páncreas adiposo, ocasionando *paniculitis pancreática*. En los especímenes se demuestra paniculitis lobular sin vasculitis, con necrosis coagulativa de los adipocitos, por lo que se describen como *adipocitos fantasmas*.

Anteriormente, por la mera apariencia de la glándula, era común clasificar a la PA en edematosa, hemorrágica y necrosante. Realmente esto es muy subjetivo y no tiene mucho que ver con la gravedad de la enfermedad.

Pancreatitis crónica (PC).

Ésta, se define como una enfermedad inflamatoria continua del páncreas, que se caracteriza por cambios morfológicos irreversibles los que típicamente producen dolor y/o pérdida permanente de la función. Al paso del tiempo, la inflamación y la fibrosis pancreática destruyen a los acinos (esteatorrea) y a las células de Langerhans (diabetes). Clínicamente, el dato cardinal es el dolor abdominal crónico, además de pérdida de peso, esteatorrea y diabetes; se acepta que incrementa el

riesgo de desarrollar carcinoma pancreático. Se considera que su fisiopatología es multifactorial y que incluye factores ambientales, nutricionales, y químicos además de anormalidades genéticas. Se ha pensado que la ingesta excesiva de alcohol puede ser una causa, pero de inicio no más del 10% de los bebedores consuetudinarios presentan el problema, por lo que es indispensable atender a todos los aspectos señalados antes de decidir cuál es el principal responsable, teniendo la mente abierta para entender que se puede tratar de un proceso multifactorial.

Sólo en entre el 0.05% y el 5% de las autopsias se demuestra PC. Se ha considerado, para poder explicar porque a algunos sujetos les sucede y a otros no, que las responsables de su ocurrencia sean ciertas *anormalidades genéticas*, entre las que se incluyen las mutaciones del regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística (RCTFQ), así como de los genes SPINK1 y los de proteasa serina 1 (PRSS1). La incidencia de una o más mutaciones en los individuos que tienen PC, varía de 0 a 100% dependiendo de la causa.

Las células de los conductos son las responsables del *volumen* y la *concentración* del bicarbonato en el jugo pancreático, el que es muy importante, como se ha mencionado, para mantener a la tripsina inactivada. La disminución de uno o de ambos incrementa el riesgo de precipitación proteica, lo que lleva a la obstrucción, y potencialmente a la calcificación, aumento de la presión intraductal y la temible activación de la tripsina.

Las células estelares del páncreas (CEP) son muy similares a sus homónimas hepáticas. Ambas son las responsables, en sus órganos respectivos, de la fibrosis y son la fuente predominante de colágena. Las CEP regulan la síntesis y degradación de las proteínas de la matriz extracelular que contiene el tejido fibroso y habitualmente están en reposo. El acetaldehído, que es el metabolito del etanol, activa a las CEP y a los lipo polisacáridos que habitualmente están elevados en los alcohólicos crónicos. Las citoquinas liberadas durante la pancreatitis también podrían activar a las CEP, las cuales son igualmente capaces de producirlas por sí mismas, con lo que, aún después de que la agresión ha cesado, se perpetúa su activación y con ello la producción de matriz extracelular y fibrosis. El dolor, que es un síntoma típico y a veces devastador de la PC, está mediado por las fibras simpáticas viscerales aferentes que se transmiten al plexo celiaco y a los nervios esplácnicos. Cualquier compromiso del sistema nervioso del páncreas, ya sea por inflamación o fibrosis, puede permitir una interacción anormal con varios neuropéptidos y citoquinas responsables del dolor.

Sin importar sus causas, los *cambios histopatológicos* en la PC siempre son similares. De una manera secuencial, se aprecia fibrosis interlobular, lobular y ductal a todo lo largo de la glándula, en los diversos estadios por los que atraviesa, volviéndose más difusa a medida que la enfermedad progresa. Conforme la fibrosis va destruyendo a las células acinares, se va generado una importante disfunción exocrina. Los islotes de Langerhans habitualmente se preservan por algún tiempo y de hecho el daño funcional a los mismos, es mucho más tardío en comparación con el de las células acinares. En los casos más avanzados, se encuentra fibrosis subíntima y las fibras nerviosas están embebidas dentro del proceso fibroso, el cual por cierto se ve infiltrado por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. No queda

duda que en todo este proceso participan las CEP, las cuales seguramente se activan por medio de las citoquinas liberadas durante la pancreatitis y además de manera directa, por el propio alcohol. En quienes beben alcohol de manera crónica, el jugo pancreático, producido por las células ductales, es rico en proteínas secretadas por las células acinares, pero bajo en volumen y bicarbonato, lo que favorece la formación de tapones eosinofílicos de proteína, muy evidentes bajo el microscopio. Estos tapones se pueden calcificar y obstruir tanto a las ramas secundarias como al conducto de Wirsung, y sin duda contribuyen al dolor asociado a la PC.

No es excepcional encontrar litiasis pancreática en la PC alcohólica, hereditaria y tropical. Estos litos son ricos en carbonato de calcio y en glucoproteína-2 la cual egresa a través de la superficie apical de las células acinares, y se considera como una proteína análoga de la uromodulina, la misma que contribuye a urolitiasis. Es evidente que existe un desequilibrio químico que contribuye a la formación de los cálculos de calcio que obstruyen al conducto, lo que también puede explicar, por lo menos en parte, porque la PC afecta sólo a una minoría de los que abusan del alcohol. El jugo pancreático contiene una concentración alta de calcio y bicarbonato. Las células acinares secretan otra glucoproteína constituyente del jugo pancreático, que actúa, como un *inhibidor* de la precipitación del carbonato de calcio, conocida como *litostatina*. En los pacientes con calcificaciones pancreáticas, está disminuida su concentración en el jugo pancreático. A pesar que la mayoría de los pacientes con calcificaciones pancreáticas puedan tener dolor, posiblemente relacionado con la obstrucción ductal, definitivamente no es una situación universal ya que muchos enfermos están totalmente asintomáticos a pesar de tener una importante dilatación del Wirsung.

Con o sin dilatación ductal por obstrucción por litos, la “hipertensión pancreática” (aumento de la presión dentro del sistema de conductos intrapancreáticos) es un dato casi universal en los pacientes con PC. El drenaje (pancreato—enterostomía) o la resección de la glándula, ocasiona una reducción inmediata de la hipertensión, lo que mejora casi de inmediato la sintomatología dolorosa, y preserva las funciones endócrina y exocrina. Se piensa que los cambios fisiológicos e histológicos motivados por la hipertensión pancreática, ocurren por que la necrosis origina fibrosis.

Los cambios en la *inervación* pancreática, podrían explicar también el porqué del dolor en algunos pacientes. Los cambios histológicos en las vainas nerviosas parecen ser un factor determinante, pero aún faltan más datos para poder entender del todo el papel que esto juega.

Como se desprende de lo anterior, la explicación del dolor en la PC es seguramente multifactorial y es un tanto personalizado. Hay pacientes con litiasis pero sin dolor, y claro no todos los procesos de descompresión tienen éxito eliminándolo, por ello debe quedar claro que lo más probable sea la interacción entre lo fisiológico, lo neural, lo anatómico, lo relacionado con los factores químicos, y el impacto que todo ello tiene sobre la disfunción glandular. Obviamente lo multifactorial del problema requiere de múltiples modalidades de tratamiento.

Los *aspectos genéticos* se han sospechado desde hace algún tiempo, por lo que podría existir una predisposición hereditaria hacia la PC. Parece ser que en las

últimas décadas, esto se ha ido aclarando, de tal manera que desde los años 90 del siglo pasado, se ha descrito una relación entre el cromosoma 7q35 y el fenotipo de la PC. Ya se mencionó anteriormente el incremento en la frecuencia de PC idiopática en sujetos con mutaciones en RCTFQ, así como su relación con las mutaciones en el gene SPINK1. Así mismo el descubrimiento de individuos conocidos como *transheterocigotos* por mutaciones en múltiples genes, y el sinergismo que esto trae consigo en relación a la enfermedad, lo único que hace es resaltar la complejidad de la naturaleza de la expresión del genotipo y el fenotipo. Además, en éste contexto, es posible que también intervengan algunos factores ambientales o de conducta, como el fumar e ingerir alcohol.

PRSSI es uno de los tres genes que produce tripsinógeno funcional y específicamente resulta en la producción de tripsinógeno catiónico. Con cierta frecuencia se encuentran mutaciones autosómicas dominantes (con el 50% de descendencia) del mismo en pacientes con PC y hay casos incluso en los que los síntomas inician a edad temprana (13 años). Hasta el 50% de las familias con PC tienen mutaciones PRSSI.

En el caso de *SPINK 1*, encargado de proteger al páncreas de la autodigestión, inhibiendo hasta el 20% de la actividad de la tripsina, aún existe controversia acerca de sus mutaciones. Se sigue recabando información al respecto, lo que si se conoce, es que el inicio de la PC en los portadores de mutaciones SPINK1 varía, aunque existe en la literatura mundial, un buen número de reportes que incluyen niños y adolescentes.

RCTFQ, produce, una proteína en las secreciones de los aparatos respiratorio y digestivo, la que es esencial para la calidad del líquido, y sus concentraciones de cloro y bicarbonato. Entre el 25% y el 30% de los pacientes con PC, son RCTFQ heterocigotos con mutaciones que llegar a ser hasta seis veces más que en la población normal. En estos casos, se llega a presentar pancreatitis, pero no a manifestar las formas graves de la fibrosis quística; al igual que las anteriores, estas mutaciones actúan como modificadores, abatiendo el umbral necesario para desarrollar un cuadro de PC.

La *pancreatitis crónica tropical* se presenta en algunas partes de la India y en otras zonas trópicas, con una mayor prevalencia en donde se consume mucho alcohol. La mayoría de los sitios en donde se localiza, se encuentran dentro de los 30 grados del ecuador (L. *aequator* = igualar, eualizar). Casi todos los casos se manifiestan antes de los 40 años de edad, y en muchos de ellos, la glándula se calcifica difusamente, existiendo dilatación del Wirsung y atrofia del órgano, lo que evidencia la participación de la hipertensión ductal y un fenómeno isquémico. La diabetes se presenta antes de los 30 años de edad. Se le ha asociado al consumo de tapioca (que es una fuente de glucósidos cianógenos) aunque existen casos sin antecedente de su consumo. Es posible que exista alguna predisposición familiar, por alteraciones en el gene SPINK1.

El 30% de los casos de PC se clasifican como *idiopáticos*. Claro lo más probable es que no todos los casos sean estudiados con detenimiento, ya que en muchas de las series revisadas, se logra identificar alguna mutación genética. En

general son cuadros menos graves (no consumen alcohol), pero a pesar de ello, un buen número, finalmente acaban requiriendo cirugía.

Lesiones tumorales del páncreas.

“El sabio puede sentarse en un hormiguero, pero . . .

Sólo el necio se queda en él”

Proverbio

Las lesiones pueden ser como en otros lados de la economía, benignas y malignas. También suelen ser quísticas y sólidas, Los pseudo quistes inflamatorios no eson lesiones tumorales pero se incluyen en este apartado dada su frecuencia e importancia clínica.

Lesiones quísticas del páncreas.

Las técnicas de imagen disponibles actualmente, sobre todo la TAC, han permitido la identificación cada vez más frecuente de lesiones quísticas del páncreas, de hecho se describen hasta en el 1% de estos procedimientos. Sin embargo en ocasiones es difícil diferenciarles entre benignas y malignas, lo que históricamente ha sido un gran problema clínico. Dado que con frecuencia existe incertidumbre diagnóstica, y porque se teme a lo grave y letal que sería el no reconocer la naturaleza maligna de alguna de éstas lesiones, algunos grupos recomiendan incluso la resección quirúrgica inmediata de todas las neoplasias quísticas de la glándula.

Las lesiones quísticas pancreáticas, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias histológicamente distintas entre sí, y en consecuencia con muy diferentes evoluciones naturales. La historia clínica sigue siendo un elemento indispensable para orientar al diagnóstico probable.

Las *lesiones quísticas benignas del páncreas*. Suelen ser de origen inflamatorio, congénito y tumoral.

Los *pseudoquistes inflamatorios*, constituyen la mayoría de las lesiones quísticas del páncreas, pero estrictamente, no son lesiones parenquimatosas sino cúmulos de secreciones pancreáticas, tan es así que precisamente se les define como colecciones llenas de *líquido rico en amilasa* rodeada y delimitada por una *pseudo cápsula*, la que habitualmente aparece de **cuatro a seis semanas** después de un episodio de PA o después de un trauma abdominal. Cualquier colección que no tenga pseudo cápsula, que se presente en etapas más tempranas y que se ubiquen en espacios bien definidos en la anatomía abdominal normal (como el saco menor), se califican simplemente como una *colección aguda de líquido* y obviamente implica un manejo distinto.

La gran mayoría de los pseudo quistes, se presentan como una cavidad única; de estar tabicada, obliga a tener en mente el hecho de que esta se pueda tratar de una neoplasia quística maligna, sobre todo si no crecen rápidamente, ya que el pseudoquiste si lo hace.

Cuando se infecta, se le llama *absceso pancreático*, término en el que se incluye desde una simple colección líquida infectada hasta la necrosis pancreática

contaminada. En ocasiones llegan a sangrar, situación que invariablemente pone en peligro la vida del paciente.

Aunque algunos, al abrirse hacia el estómago o el intestino delgado, desaparecen espontáneamente, otros se infectan, sangran o causan obstrucción intestinal o de las vías biliares, por lo que en estas circunstancias, casi todos requieren drenaje quirúrgico interno, lo que actualmente se prefiere realizar con técnicas de invasión mínima; aunque nunca debe pasarse por alto el tomar una biopsia de la pared para descartar la posibilidad de que se trate de una lesión maligna.

La *enfermedad hidatídica* del páncreas es rara y sólo representa entre el 0.2% y el 2% de la infestación humana. Habitualmente se localiza en la zona de la cabeza por lo que no es raro que al comprimir al conducto biliar principal curse con ictericia, en la cola y el cuerpo es raro. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras lesiones quísticas pancreáticas.

Entre las lesiones *quísticas verdaderas*, se incluyen a los quistes auténticos y a las lesiones asociadas a síndromes que originan quistes múltiples.

Los *quistes auténticos* (verdaderos) sólo son eso, y por lo tanto no son lesiones inflamatorias ni neoplásicas. Son raros, y la única manera de diferenciarlos con otras masas de naturaleza similar, es en base a su recubrimiento epitelial. Los congénitos habitualmente son únicos y generalmente pequeños (1 cm a 2 cm), aunque, sobre todo en niños, se han descrito grandes y con efecto de masa.

Los *quistes múltiples* en la mayoría de los casos, son parte de varios síndromes y alteraciones multisistémicas, incluyendo la enfermedad poliquística autosómica dominante, la fibrosis quística y la enfermedad de von Hippel-Lindau. En estos casos, realmente no tienen repercusión clínica, y el diagnóstico diferencial no es importante ya que en la primera hay quistes en otros órganos y existe la historia familiar; en la segunda, además de las lesiones, existe reemplazo del tejido pancreático por tejido graso, y en el síndrome de von Hippel-Lindau, se encuentran neoplasias sólidas en el cerebro, médula espinal, riñones y glándulas suprarrenales.

Neoplasias quísticas benignas.

Los *teratomas quísticos* del páncreas, son bastante raros, y a pesar de que con los métodos de imagen se puede sospechar el origen, al existir evidencia de grasa licuada, además de calcificaciones y tejidos blandos, el estudio histológico debe confirmar el diagnóstico, pudiéndose complementar con técnicas inmunohistoquímicas y el microscopio electrónico.

Los *quistes linfo-epiteliales* también son raros y se pueden confundir con masas pancreáticas u otras neoplasias quísticas. Se presentan con más frecuencia en hombres que en mujeres, la mayoría entre la quinta y la séptima década de la vida. Su tamaño en promedio, al momento del diagnóstico es de 5.2 cm (1.7 cm-12 cm) y algunos tienen septos. El aspirado es blanco lechoso, cremoso y a veces espumoso. El examen citológico muestra material escamoso (células nucleadas, anucleadas o deshechos de queratina). Obviamente, aunque no en todos los casos, se encuentran linfocitos. Histológicamente se encuentra un quiste con un recubrimiento epitelial rodeado de un marco de tejido linfoide glandular. La pared habitualmente está compuesta por células escamosas estratificadas.

El *cistoadenoma seroso microquístico* actualmente se considera como la neoplasia quística más común, ocupando el 1% de los tumores pancreáticos exocrinos y el >30% de todas las neoplasias quísticas. Tiende a encontrarse en mujeres ancianas, (edad promedio de 70 años) y el 80% de los casos descritos en la literatura, han sido en féminas por arriba de los 60 años. 70% de las lesiones serosas son poliquísticas (microquistes) y están compuestas de múltiples quistes pequeñitos que contienen líquido seroso, y recubiertos por un epitelio cuboidal rico en glucógeno. Se aprecia como una lesión semejante a una esponja o panal de abejas, con muchos espacios quísticos separados por tabiques delgados. Existe una variante llamada oligo quística (macroquística) que tiene menos quistes y estos son más grandes, ésta aunque menos común, tiene las mismas características histológicas.

Algunas de estas lesiones presentan características histo patológicas asociadas a un comportamiento agresivo como es la invasión linfo-vascular o infiltración microscópica, sin embargo el diagnóstico de *cisto adenocarcinoma seroso*, sólo se puede establecer si existen metástasis sincrónicas o meta crónicas a órganos extrapancreáticos. En estos enfermos, tanto las lesiones primarias como las metástasis son idénticas a las lesiones benignas. Actualmente es imposible predecir con certeza absoluta cual será la historia natural de una lesión quística serosa. Al cisto adenoma seroso en particular, de inicio se le debe considerar como benigno ya que es muy raro que se pueda observar clínicamente un comportamiento maligno. Los pacientes con lesiones pequeñas asintomáticas y crecimiento imperceptible, en general sobreviven mucho tiempo, incluso hasta 70 meses, sin problemas. Se considera que entre más pequeño sea el quiste, el crecimiento es menor, por ejemplo en los de <4 cm es de 0.2 cm por año, mientras que los más grandes lo pueden hacer a razón de 1.98 cm por año.

Neoplasias quísticas malignas y premalignas.

Las *neoplasias mucinosas quísticas* (NMC), se están diagnosticando con más frecuencia, de hecho constituyen el 45% de todas las neoplasias quísticas resecaadas, y algunos autores piensan que son más frecuentes que los pseudo quistes, lo que de ser así, les harían las lesiones quísticas más frecuentes del páncreas. Alrededor del 80% se presentan en mujeres, pero en un grupo de edad menor, con un pico en su incidencia a los 60 años de edad, sin embargo, no es raro encontrarlo en mujeres hasta de 35 años. La mayoría de estos se encuentran más en la cola y cuerpo (70% y el 95%) a diferencia de los cisto adenomas serosos descritos anteriormente, los que prefieren más a la cabeza y al cuello. Son masas hipovasculares, bien circunscritas con una pared que está cubierta por células altas, productoras de mucina con un estroma semejante al de los ovarios. Histológicamente se muestra como una capa de células en huso con poco citoplasma, a menudo mezcladas con algunas células luteinizadas solas o en pequeños apelonamientos. La masa habitualmente tiene una sola cavidad o cuando más, está dividida por sus septos en seis espacios quísticos. En entre el 10% y el 25% de los casos, los tabiques y la pared, se calcifican. Aunque llega a desplazar al conducto pancreático, éste casi nunca se obstruye, y **jamás** se comunica con su luz (de hacerlo habría que pensar en una neoplasia papilar mixoide intraductal).

Estas lesiones deben considerarse como malignas o premalignas. De acuerdo al grado de displasia epitelial y de la invasión tisular, la OMS les ha clasificado en adenoma (cisto adenoma mucinoso), tumor quístico mucinoso limítrofe y carcinoma *in situ* (cisto adenocarcinoma mucinoso no invasivo). Obviamente también existe el cisto adenocarcinoma mucinoso invasivo. La identificación de nódulos en la pared, calcificaciones u obstrucción ductal, deben considerarse como datos sugestivos de malignidad.

El líquido es proteínico, en ocasiones ligeramente viscoso y a veces espeso y mixoide, pero de vez en cuando llega a ser sólo seroso. Desgraciadamente la citología del aspirado tiene poca sensibilidad debido a la escasa celularidad de la mayoría de las muestras. En contraste, la biopsia de los nódulos murales, permite la confirmación citológica de malignidad. Es de utilidad la determinación en el aspirado del antígeno carcino-embriónico (ACE), el cual de estar por arriba de 192 ng/mL establece, en el 79% de los casos, una certeza diagnóstica, pero desafortunadamente no puede predecir la presencia o ausencia de malignidad. Actualmente se está evaluando la utilidad de la determinación del ADN en el aspirado.

A pesar de que los tumores mucinosos deben considerarse como premalignos, la historia natural y hasta su verdadero potencial canceroso, se desconoce, por lo que el manejo recomendado debe ser individual para cada caso, tomando en cuenta las características del tumor, la edad y el estado clínico de la enferma.

La *neoplasia mucinosa papilar intraductal*, (NMPI) se caracteriza por la hipersecreción de moco con proliferación papilar **dentro** del sistema ductal del páncreas. También pueden progresar de adenomas a carcinomas, sin embargo no todos ellos lo hacen. Representa hasta el 25% de las neoplasias quísticas y es hasta el 20% de las indicaciones de resección de la glándula. Se trata de una enfermedad de la senectud, y dado que la prevalencia de adenocarcinoma en este grupo es bastante mayor, se ha pensado que tiene un comportamiento semejante al cáncer de colon. Afecta por igual a hombres y mujeres, el 20% de los pacientes tienen el antecedente de pancreatitis aguda. La enfermedad abarca un grupo diverso y heterogéneo de tumores. Existen dos variantes que dependen de que se originen de un conducto secundario o en el de Wirsung, sin embargo existen algunos casos mixtos, que comprometen al conducto principal y a una rama. Dentro de las subclases, el grado de proliferación epitelial, displasia y la presencia o ausencia de invasión, permiten que se clasifiquen como adenomas, limítrofes, carcinoma *in situ* o francamente invasivo, y claro esto es lo que finalmente acaba por determinar el comportamiento de la lesión. Si se localiza en el conducto principal tiene mucho más tendencia a la invasión, tanto que la prevalencia de cáncer en éste conducto es de entre el 57% y el 92%, mientras que en las ramificaciones es entre el 6% y el 46%. Habitualmente se le aprecia como una masa poliquística asociada a la gran dilatación del conducto principal y/o de sus ramas; sin embargo las lesiones localizadas en las ramas casi nunca se asocian a la dilatación del Wirsung. En el 50% de los casos se localiza en la cabeza del páncreas, aunque se pueden asentar en cualquier parte de la glándula, y no es raro que toda ella se vea comprometida. Como se señaló anteriormente, es indispensable mostrar la comunicación con el o

los conductos para hacer el diagnóstico. El hecho de que esta masa sea irregular y a menudo pobremente demarcada, contrasta con las NMC que generalmente se ven como un quiste redondo. Las lesiones típicamente tienen nódulos en su pared, sitios de proliferación papilar dentro de la misma y no contienen estroma semejante al ovárico.

Histológicamente, el epitelio papilar llega a mostrar células mucosas gástricas, células de tipo intestinal o epitelio pancreático biliar; en ocasiones se llegan a encontrar mezclas de dos y hasta de los tres epitelios dentro del mismo tumor.

Existe una variedad histológica de ésta lesión, llamada *neoplasia papilar oncocítica*, la cual está compuesta por células epiteliales neoplásicas con citoplasma eosinófilo abundante; debe su apariencia a la gran cantidad de mitocondrias dentro de las células neoplásicas.

Un tercio de la NMPI se asocia a adenocarcinoma invasor, de los cuales el 50% es de tipo coloide y la otra mitad son adenocarcinomas túbulo/ductales. Es importante diferenciarles, porque en general los pacientes con el tipo coloide, tienen mejor pronóstico que los segundos. También se les ha relacionado con neoplasias malignas extrapancreáticas, ya sean sincrónicas o metacrónicas, entre las que se incluyen al colon y el estómago.

Dado que pueden ser multifocales, a los pacientes operados **nunca** se les debe considerar como curados.

El *tumor sólido pseudopapilar*, es relativamente “nuevo”, ya que aunque se describió por primera vez en los años treinta del siglo pasado, la OMS lo clasificó hasta 1996. También es más frecuente en mujeres, aunque la mayoría son más jóvenes con una edad promedio de 30 años, habiéndose descrito en niños de hasta dos años; no parecen tener preferencia por alguna zona de la glándula. Son tumores grandes, bien encapsulados con áreas sólidas y quísticas, e histológicamente se identifican formaciones pseudo papilares. La capsula es gruesa y se aprecian algunas zonas de hemorragia en su interior, degeneración quística y pocas calcificaciones, lo que en estudios de imagen pueden sugerir el diagnóstico sobre todo si se trata de una niña. Se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con tumores neuroendócrinos (tumores de los islotes) ya que estos también tienen zonas de degeneración quística. Las tinciones inmunohistoquímicas son muy útiles porque estas lesiones exhiben con bastante regularidad, acumulación nuclear de la proteína β -catenina, además de ser positivos a vimentina y CD10, siendo habitualmente negativos para cromogranina, en contraste con los neuroendócrinos, que son positivos a cromogranina y no a β -catenina. Se consideran como tumores de baja malignidad por lo que deben extirparse, por un lado para prevenir el crecimiento local, y por otro para evitar las metástasis a distancia. El 20% de los enfermos ya tienen extensión tumoral y metástasis al operarse, pero la resección quirúrgica permite una buena sobrevida a pesar de lo aparatoso del avance de la neoplasia.

Las *variantes quísticas* de los tumores sólidos del páncreas, son raras y pueden llegar a presentar como ya se señaló, un componente quístico, tal es el caso de los tumores neuroendócrinos, los adenocarcinomas ductales y los carcinomas de células acinares. La sospecha se debe tener cuando una lesión quística se hace acompañar de una masa sólida muy bien definida. La cosa en sí no es sencilla, a veces ni con

la biopsia se puede establecer el diagnóstico, por lo que se debe esperar el estudio histológico del espécimen quirúrgico. Lógicamente el pronóstico se relaciona con el del tumor sólido, el componente quístico, es un “mero accidente”.

Lesiones sólidas del páncreas.

No es fácil el manejo del paciente con un tumor pancreático. Con mucha frecuencia es un verdadero reto el poder diferenciar una benigna de otra maligna., además de ello, la resección de éstas lesiones, tiene una alta morbilidad y desde luego alguna mortalidad, por ello efectuar una resección innecesaria, sea porque se trata de una tumoración benigna, o sea porque aún la intervención radical no será curativa, siempre va acompañada de la posibilidad de que el enfermo tenga una pobre calidad de vida posquirúrgica. En consecuencia, el diagnóstico diferencial entre las benignas y malignas es de gran importancia para el cirujano, ya que éste no debe quitar de más, ni debe intentar remover tanto, sabiendo que de por sí no será curativo.

Tumores sólidos benignos del páncreas.

Estos pueden ser inflamatorios y neoplásicos.

Entre los inflamatorios, se encuentra la *pancreatitis autoinmune* (PAI).

Esta lesión, también conocida como *pancreatitis esclerosante linfo-plasmacítica*, es una forma de fibro-inflamación crónica benigna del páncreas, que tiene características clínicas, radiológicas e histo patológicas únicas. Se trata de una entidad “novedosa” que representa un apartado único entre las enfermedades inflamatorias de la glándula, con características clínicas, morfológicas e histo patológicas bien definidas, con el atributo particular de responder dramáticamente al tratamiento con esteroides. Se le ha definido como “la manifestación pancreática de una enfermedad sistémica fibro-inflamatoria”, que además del páncreas, afecta a otros órganos como las glándulas salivales, los conductos biliares, el retroperitoneo y ganglios linfáticos. Todos los afectados presentan un infiltrado linfo plasmacítico rico en células positivas a IgG4. De hecho, la enfermedad sistémica en la cual la PAI participa, se ha denominado *enfermedad sistémica relacionada a IgG4*, en la cual en todos los órganos comprometidos, se identifican infiltrados linfo plasmacíticos muy densos, ricos en células positivas a IgG4. Sin embargo hay que tomar en cuenta el hecho bien demostrado, de que en entre el 5% y el 10% de los individuos con valores elevados de IgG4, no tienen PAI, lo que sumándose al hecho de que más del 20% de pacientes con cáncer pancreático, tienen infiltración tisular con células positivas a IgG4, obliga a tener algunas dudas sobre su participación en el origen de éste problema sistémico.

Poco se sabe de su patogénesis, aunque es muy probable que se trate de un proceso autoinmune. Macroscópicamente el páncreas se nota indurado y firme. La característica clínica predominante es una infiltración densa del espacio periductal con células plasmáticas y de linfocitos T. Asociado a este infiltrado, se aprecia destrucción acinar, y además flebitis obliterante que compromete a las venas grandes y pequeñas. Dentro el parénquima pancreático hay fibrosis en “remolino”,

la que *se llega a extender* hacia el tejido blando contiguo, lo que puede originar una masa de hasta 10 cm a la que se suele describir como un “pseudo tumor inflamatorio”. Existe una variante histo patológica menos frecuente, que se ha llamado *pancreatitis crónica centro-ductal idiopática*, en la cual existe infiltrado neutrofilico con escasos microabscesos y una rara forma de flebitis obliterante. Casi un tercio de los enfermos con PAI desarrollan calcificaciones, atrofia y una apariencia semejante a la tradicional pancreatitis crónica calcificada. Además, los otros órganos comprometidos muestran abundante infiltración de células positivas a IgG4. La inmunotinción del tejido pancreático para IgG4 es una herramienta útil para reafirmar el diagnóstico; las biopsias con aguja fina no son confiables. Hoy día, el US endoscópico ha hecho posible la obtención de muestras muy representativas, tomadas con aguja gruesa cortante que permiten el estudio del centro de la glándula (Trucut), sin embargo hay que tener en cuenta que el páncreas no se afecta de manera uniforme en la PAI clásica. Un elemento de auxilio, es la demostración por inmunotinción, de la positividad a IgG4 del tejido extrapancreático dañado, como son el árbol biliar, retroperitoneo y el colon.

Una característica de la enfermedad es el aumento de las inmunoglobulinas circulantes, específicamente las de la subclase 4, sin embargo entre el 5% y el 10% de pacientes sin PAI incluyendo al 10% de los portadores de adenocarcinoma, tienen altos los niveles de IgG4, y por otro lado en algunos pacientes con la PAI demostrada histológicamente, esos niveles son normales. También están altos los títulos de muchos otros anticuerpos como aquellos contra la anhidrasa carbónica II y IV así como vs. lactoferrina, y algunos antinucleares antimúsculo liso, sin embargo ninguno tiene los valores predictivos de los IgG4.

El compromiso de los otros órganos, puede preceder a la lesión pancreática, coincidir con ella o aparecer después de que se efectúa el diagnóstico. El árbol biliar se ve afectado entre el 60 % y el 100% de los casos, y daña a los conductos tanto intra como extrahepáticos, aunque parece tener predilección por el colédoco distal; se denomina *colangitis IgG4*. Otras lesiones extrapancreáticas son la linfadenopatía miliar (80.4%), lesiones de las glándulas salivales y las lagrimales (39.1%), hipotiroidismo (22.2%) y fibrosis retroperitoneal (12.2%). Como ya se señaló, responde muy bien al tratamiento modulador del sistema inmune.

Lesiones y tumores sólidos benignos del páncreas.

Existen algunos cambios proliferativos de las células de los islotes los cuales se clasifican como hiperplasia, nesidioblastosis (Gr. *nēsídion* = islote) y la displasia de las células de los mismos. A diferencia a lo que sucede en el estómago y el duodeno, en el páncreas no se ha podido definir con toda puntualidad una secuencia patogénica bien definida de hiperplasia a neoplasia (microadenoma), sin embargo, los *microadenomas* se definen como una discreta lesión endócrina monohormonal, con un tamaño de por lo menos 500 µm.

La *hiperplasia de células de los islotes*, se define como la expansión en recién nacidos, preescolares y adultos, del compartimiento endócrino del páncreas, que en condiciones normales es del 1% al 3%, de la masa pancreática normal, llegando hasta el 2% y el 10%. Una característica de la lesión es que los islotes son grandes

(más de 250 μm), en contraste con los normales que son cuando más de 225 μm en los adultos y en los niños de 200 μm . Por definición, en la hiperplasia de las células insulares, se mantiene la distribución normal y la proporción relativa de los cuatro tipos de células endócrinas. La masa neta de las células endócrinas se aumenta sustancialmente, pero hay que tener en mente que la hiperplasia de las células de los islotes se puede asociar a otras alteraciones como la deficiencia de la antitripsina α 1 y el hiperinsulinismo.

Los *tumores neuroendócrinos del páncreas* (TNEP) se originan de la porción hormono-productora del páncreas. Son raros, la incidencia es de entre 0.4 y 1 por 100,000 y constituyen en 3% de todas las neoplasias pancreáticas (aunque parece ser que su frecuencia se ha incrementado en los últimos 16 años). Se considera que se originan de las células endodérmicas de las que se generan las células de los islotes de Langerhans. Como ya se ha mencionado en otros capítulos, se les había clasificado por su habilidad para absorber las aminas aromáticas de la descarboxilasa o sus precursores, por lo que se han considerados miembros de las células del llamado sistema APUD (del inglés **a**mine **p**recursor **u**ptake **d**ecarboxylase). Actualmente se les considera como neoplasias neuroendócrinas pancreáticas y entre ellas se incluyen insulinomas, gastrinomas, vipomas (del inglés **v**asoactive **i**ntestinal **p**eptide-omas), glucagonomas, somatostatonomas y algunos tumores endócrinos no funcionales. Aunque clásicamente se les ha asociado a los síndromes de neoplasia endócrina múltiple (NEM), la enfermedad de von Hippel-Lindau o la de von Recklinghausen, la mayoría son más esporádicos que familiares. Su malignidad **no se determina** por su apariencia histológica sino por la presencia de metástasis. Entre el 60% y el 80% de estos tumores ya son metastáticos al momento que se descubren, sin embargo, con tratamiento adecuado, la mayoría sobre viven más allá de los cinco años; hasta el momento ni la clasificación propuesta por la OMS en el año 2000 ni otras más, han sido efectivas para establecer las bases histológicas e histo químicas que permitan servir de guía para su manejo; tampoco lo ha sido el sistema TNM.

Los *insulinomas* constituyen el 60% de TNEP funcionales. La sospecha clínica se establece por la presencia de la llamada triada de Whipple consistente en síntomas de neuroglucopenia, niveles plasmáticos de glucosa de <2.5 mmol/L y mejoría de los síntomas con la ingesta de glucosa. El diámetro promedio de los insulinomas malignos es de 6 cm y son lesiones únicas; en los casos benignos la expectativa de vida es normal, mientras que en los malignos a 10 años es del 29%.

Los *gastrinomas* ocupan el segundo lugar entre los TNEP, pudiendo ser esporádicos y en hasta un 25% estar asociados a los NEM-1, su incidencia se estima entre 1 y 2 casos por millón; son poco más frecuentes en varones. Se originan de las células pancreáticas G. Pueden desencadenar el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) caracterizado por hipergastrinemia que genera hipercloridia y engrosamiento de la mucosa gástrica, presentándose en más del 90% de los casos ulceración péptica en el estómago y diarrea en un 50%-65%. Los niveles séricos de gastrina en ayunas son de $\geq 1,000$ pg/ml y el pH del jugo gástrico es de ≤ 2.5 . La mayoría son malignos (60%) sin que parezcan influir los aspectos histológicos con su comportamiento biológico o evolución clínica. En el páncreas casi siempre se localizan en la cabeza.

Los *VIPomas* se presentan esporádicamente ¡su frecuencia es de uno en 10 millones! La principal manifestación clínica es la diarrea acuosa, además de hipokalemia y aclorhidria, manifestaciones que son intermitentes; el cuadro también es conocido como síndrome de Verner (1927-)-Morrison (1922-). Entre el 70% y el 80% de las lesiones se encuentran en la cola pancreática, el 10% también presentan sincrónicamente lesiones extraintestinales localizadas en el retroperitoneo o el tórax.; la mayoría mide 2 cm y más de la mitad son agresivos generando tanto metástasis hepáticas como a los ganglios linfáticos, muchas ya presentes al momento del diagnóstico; ocasionalmente son multifocales y entre el 4% y el 9% se asocian a NEM-1. Los niveles séricos del polipéptido vasoactivo intestinal (PVI) están por arriba de 200 pg/mL. El manejo quirúrgico extenso, permite una sobrevida promedio del 75% a cuatro años

Los *glucagonomas*, son aún más raros (uno en 20 millones). Típicamente se caracterizan por eritema migratorio, anemia y pérdida de peso. Las lesiones se localizan en la cola de la glándula, originándose de las células pancreáticas α , la mayoría son esporádicos y de presentación tardía (quinta década), sólo entre el 5% y el 17% de asocian a NEM-1 y en esos casos se presentan en personas más jóvenes. Pueden ser de hasta 6 cm, y al momento del diagnóstico hasta el 80% ya tienen metástasis hepáticas. La confirmación del diagnóstico clínico se basa en el hecho de encontrar en el enfermo niveles de glucagon ≥ 50 pmol/L. El manejo quirúrgico adecuado logra sobrevidas de hasta el 85% a cinco años.

Los *somatostinomas* también son poco frecuentes. Se suelen presentar con hiperglicemia, diarrea, esteatorrea, hipoclorhidria y colelitiasis. La mayoría ya tiene metástasis al presentarse, y el 85% tienen más de dos cm. El manejo quirúrgico adecuado ofrece una sobre vida de hasta el 75% a cinco años en sujetos con metástasis hepáticas, y de hasta el 100% sin ellos.

Los *carcinoides* primarios del páncreas (productores de serotonina), son bastante raros, de hecho sólo se han comunicado alrededor de 100 casos. Son relativamente grandes y más entre el 70% y el 80% ya tienen metástasis al momento del diagnóstico, producen grandes cantidades de hormonas serotoninérgicas. Dado lo tardío de su diagnóstico habitualmente el pronóstico es malo porque las condiciones locales impiden un manejo radical. Sólo se ha reportado un caso asociado a NEM-1.

Los *tumores liberadores de polipéptido pancreático* constituyen el 20% de todos los tumores endócrinos de éste órgano, y no se asocian a ningún síndrome clínico de hipersecreción hormonal. Habitualmente se diagnostican entre la quinta y la sexta década de la vida, también se llegan a localizar con menor frecuencia en el duodeno. Habitualmente existe inactividad hormonal quizá porque a la producción, se asocia la co-secreción de inhibidores péptidos o desreguladores de receptores periféricos. La mayoría, al momento del diagnóstico, son grandes y se detectan al estudiar una masa grande que comprime a las vísceras vecinas o por sus metástasis. Hasta el 66% son verdaderamente malignos. La sobre vida a cinco años es del 65%, a 10 del 49%.

También se han encontrado, aunque con mucho menor frecuencia, tumores productores de HACT (110 casos), factor de liberación de hormona del crecimiento

(50 casos relacionados con acromegalia), así como otros que elaboran calcitonina, entero-glucagon, colecisto quinina, hormona luteinizante y diversos péptidos como el asociado a la liberación de parato hormona, el inhibidor gástrico, el liberador de gastrina y otro de grelina.

El calificativo de *tumores no funcionantes* puede ser un distractor ya que la mayoría secretan hormonas en un nivel subclínico; el diagnóstico se hace con técnicas inmunohistoquímicas. Constituyen entre el 20% y el 50% de todos los TNEP. La mayoría se identifican por el efecto de masa relacionado a su localización, y son más frecuentes en la cabeza, el cuello y el proceso uncinado. Se deben diferenciar de los carcinomas, ya que a pesar de que entre el 60% y el 92% de éstas lesiones no sean funcionales, si son malignas, y su sobrevida a cinco años es mucho mejor (52%-65%) que los adenocarcinomas.

Neoplasias pancreáticas intraepiteliales. (NPIP)

Se trata de neoplasias epiteliales microscópicas no invasivas, caracterizadas por atipias citológicas y arquitectónicas, localizadas en los conductos pancreáticos menores. Basados en el grado de la atipia, pueden ser mínimas (NPIP-1) las que a su vez se subdividen en planas y papilares, moderadas (NPIP-2), y acentuadas (NPIP-3). Se trata de lesiones por demás comunes, que aumentan con la edad y se localizan más en la cabeza que en la cola (similar al cáncer invasor), y son más frecuentes en pacientes con alguna lesión maligna o pancreatitis crónica. Al paso de los años se ha acumulado evidencia que sugiere que son lesiones *precuroras* del adenocarcinoma pancreático, por lo que se han considerado como el equivalente de un pólipo en relación al cáncer de colon, de hecho presentan muchos cambios moleculares semejantes a las lesiones malignas, y el hallazgo de éstas lesiones en los márgenes quirúrgicos, invitan a que el cirujano considere la posibilidad de extender un poco más la resección, para evitar que queden remanentes que pudieran influir en el pronóstico del caso.

Tumores malignos del páncreas.

*“El éxito es ir de fracaso en fracaso
sin desesperarse”.* WLS. Churchill

El adenocarcinoma pancreático ductal (ACPD), sin duda alguna es el más común, sumándose en segundo lugar, como ya mencionó con antelación, a los tumores endócrinos y las neoplasias quísticas. Además, en mucho menor proporción hay que tomar en cuenta a los tumores pseudo papilares sólidos, los carcinomas de las células acinares, el linfoma primario y, como en otras localizaciones, las metástasis.

El *adenocarcinoma pancreático ductal*, probablemente es el cáncer más letal ya que su sobrevida promedio es de menos de seis meses y por debajo del 5% a cinco años. Se desconoce su causa; ya se mencionó su asociación a las NPIP y además es legendaria la infiltración inflamatoria al alrededor de los tumores, entre cuyas células se incluyen los mastocitos (Gr. *mast* = comida), los que, derivados de un precursor único en la médula ósea, se han relacionado más comúnmente

con las reacciones alérgicas y anafilácticas durante las que se secretan moléculas vaso activas, inflamatorias, quimiotaxicas y factores de crecimiento; además de ello, activadas en esto casos por “gatillos” no alérgicos, pueden participar en la respuesta inflamatoria, muchas de las cuales se expresan en las células de ACPD. Se considera que su papel en casos de neoplasia, sería la de promover angiogénesis y el mantenimiento vascular, de ser así los mediadores podrían considerarse como “protumorales”, sin embargo estos mastocitos también liberan moléculas que parecieran participar en la muerte tumoral y en consecuencia ser “antitumorales”.

También habrá que considerar, que al parecer en sólo el 2% de todos los casos podría considerarse alguna influencia de índole familiar, pero hasta el momento la información se sigue considerando muy heterogénea, lo que obliga a seguir con la búsqueda de uno o más genes que podrían intervenir en éste tipo de patología.

De una manera simple, se podría decir que el cáncer pancreático temprano es aquel que ha existido por poco tiempo, sin embargo, en términos prácticos, lo que ese calificativo debe implicar que se trata de *una lesión que aún está localizada, sin invasión distante*, lo que no es ilógico, si se considera que así define se a una lesión en la que es posible la curación, después de una resección adecuada. Se ha dado por entendido que un *carcinoma temprano es pequeño* y por ende la idea de que uno grande tiene más posibilidades de haber invadido localmente y/o dar siembras secundarias distantes. Lo real en éste tipo de carcinoma, es que no se sabe en que momento, es decir en que etapa a partir de su inicio, ya ha sido capaz de diseminarse, pero lo que sí se sabe con certeza, es que éstas neoplasias son tan temibles por el hecho de que genera siembras distantes prematuramente, es decir lo hacen ciertamente mucho antes de que los recursos de diagnóstico disponibles actualmente, permitan su detección, o de que el paciente experimente alguna manifestación clínica sugestiva, que ayude a ubicar a la lesión primaria. En ese contexto, quizá la lesión maligna “curable” sea la microscópica no invasiva, como son las NPIP y las NMPI. Es evidente que el reto es la detección oportuna de las lesiones tempranas susceptibles de resección antes que se vuelvan invasivas, o bien que se pueda detener su desarrollo y progreso por medio de tratamiento médico.

El *adenocarcinoma ductal* es la variedad más común y como su nombre lo indica, se origina en los conductos pancreáticos. Es la tercera patología maligna del aparato digestivo y la quinta responsable de la mortalidad por cáncer. Más del 90% de los carcinomas se localizan en la cabeza o el proceso uncinado, por lo que no es raro que cursen con ictericia y dolor al obstruir el flujo biliar, lamentablemente con alguna frecuencia se llega a confundir con “hepatitis” lo que ocasiona retraso en el diagnóstico. Su tamaño al momento del diagnóstico habitualmente es de menos de 4 cm en su localización cefálica, en contraste con las lesiones del cuerpo y cola que llegan a ser de hasta 7 cm. La masa amarillo-blanquecina, habitualmente es muy dura, con bordes poco definidos. En los bien diferenciados, se distinguen los acinos glandulares con células de núcleos grandes y múltiples figuras mitóticas y pleomorfismo nuclear. En los poco diferenciados la imagen es escirrosa con abundante tejido conectivo y grupos o columnas atenuadas de células; existen las variantes mucinosas y serosas.

El *cisto-adenocarcinoma mucinoso*, habitualmente es una masa relativamente grande, multilobulada y que obviamente contiene mucina. Con frecuencia presenta calcificaciones, Existe una reacción desmoplástica (Gr. *desmos* = banda, ligamento) y dentro del tejido fibroso se encuentran estructuras que semejan conductos con diversos grados de diferenciación. Los acinos tumorales están cubiertos con un epitelio columnar.

El *cisto-adenocarcinoma seroso*, por las múltiples cavidades pequeñas que contienen líquido seroso parece un panal, ya que al corte tienen apariencia esponjosa. Los quistes están recubiertos por epitelio columnar o cuboidal y se aprecian proyecciones papilares. El citoplasma es claro y contiene glucógeno. Por su apariencia macroscópica, se llegan a confundir con pseudo quistes.

A los *tumores sólidos pseudo papilares* como se señaló con anterioridad, la OMS les consideró como tumores pseudo papilares, siendo una neoplasia con invasión vascular, perineural y del parénquima pancreático profundo. Su origen aún se discute, pero algunos investigadores han sugerido que proceden de las células tronco del páncreas o de las provenientes de la cresta genital, sin embargo, expresan ciertas características de varios linajes celulares lo que obviamente refuerza la idea que provengan de las células madres, no obstante, en contra de ello se encuentra el que sean de baja malignidad, que exista una marcada preferencia sexual, además de que no haya evidencia de células terminales, o que por lo menos se asemejen a alguno de los tejidos pancreáticos. Constituyen entre el 0.3% y el 2.7% de todos los tumores pancreáticos y del 5.4% al 12% de los tumores quísticos del páncreas. Predominan en mujeres (90%) jóvenes (22 años) y por alguna causa que se desconoce, son más comunes en asiáticas y negras. Se comportan como tumores de baja malignidad con sobre vida prolongada, a pesar de existir invasión hepática, duodenal, portal e incluso esplénica. Macroscópicamente son tumores blanduzcos, café o rojizos, con componentes variables quísticos y sólidos, identificándose cambios hemorrágicos. Habitualmente existe una cápsula fibrosa que parece demarcarlo del resto de la glándula, lo que microscópicamente no sucede ya que no es rara la infiltración del tejido circunvecino. Dentro de sus características microscópicas se incluyen formaciones papilares en forma de hoja, con tallos fibro vasculares cubiertos con células cuboidales o cilíndricas, alta celularidad y apariencia uniforme, inclusiones cito plasmáticas y pliegues nucleares. Anexos a los espacios quísticos se identifican células espumosas, grietas con colesterol y células gigantes de cuerpos extraños.

Los *carcinomas de las células acinares* (CCA) del páncreas son bastante raros (1%-2%), lo que debe llamar la atención ya que como se ha mencionado, esas células son las más abundantes en la glándula. Se caracterizan por la liberación sistémica de las enzimas pancreáticas incluyendo tripsina, quimotripsina, amilasa y lipasa, aunque los niveles séricos no siempre se encuentran elevados. El CCA es dos veces más común en varones que en mujeres y habitualmente se presentan en la séptima década de la vida, aunque existen algunas comunicaciones de casos de niños. Tienden a ser unifocales, con una discreta preferencia por la cabeza pancreática, la mayoría ya tienen entre 10 cm y 15 cm al momento de su diagnóstico; su comportamiento es agresivo aunque quizá un poco menos que el ACPD, encontrándose al momento del diagnóstico metástasis hepáticas y linfáticas

hasta en el 50% de los casos. En el 15% de ellos, se llega a identificar el *síndrome de hipersecreción de lipasa*, que debe considerarse como para neoplásico, integrado por nódulos subcutáneos, eosinofilia, y artralgias consecutivas a la hipersecreción de lipasa. Los nódulos son eritematosos, dolorosos y están ampliamente distribuidos, llegando a confundirse con eritema nodoso e incluso metástasis cutáneas; con cierta frecuencia las articulaciones periféricas están comprometidas secundariamente por necrosis periarticular. Los niveles de lipasa sérica se encuentran elevados en sólo el 25% de los casos.

Citológicamente se caracterizan por ser muy celulares, con racimos de células con poca adhesividad, la mayoría de las veces adoptando la formación acinar típica con células ordenadas en trabéculas o un patrón glandular, los núcleos tienen pleomorfismo mínimo, el citoplasma granular es abundante con nucleolos prominentes; aunque estos datos permiten la mayoría de las veces diferenciarles de los ACPD, en ocasiones no es tan fácil. Macroscópicamente los tumores son carnosos, blanduzcos con zonas diseminadas de necrosis y hemorragia. Habitualmente están bien demarcados y no tienen un estroma desmoplásico. Por medio de las tinciones histoquímicas se demuestra un patrón único generado por la presencia de elementos de la secreción pancreática exocrina, incluyendo tripsina, lipasa, amilasa, fosfolipasa y quimotripsina.

Los *linfomas pancreáticos primarios* (LPP) sólo constituyen el 0.5% de los tumores de la glándula. La mayoría son de células grandes, difusos y de grado intermedio o alto. Habitualmente se presentan entre la quinta y la sexta década de la vida y son más frecuentes en varones. Obviamente, se deben diferenciar del compromiso secundario del páncreas por linfomas, lo que puede suceder hasta en un tercio de los portadores de linfoma no Hodgkin. Desgraciadamente el LPP no se puede distinguir clínicamente de varias de las otras masas pancreáticas. Suelen extenderse a la periferia glandular, llegan incluso a rodear a los vasos mesentéricos y a ocasionar obstrucción de las vías biliares, pancreatitis, diarrea, bloqueo del vaciamiento gástrico e incluso del intestino delgado. Lógicamente es vital identificarles antes del tratamiento ya que se manejan con quimioterapia.

Las *metástasis* son responsables de entre el 2% y el 3% de todas las neoplasias del páncreas. El tumor primario que “prefiere más” a ésta glándula es el renal de células claras, con la característica muy peculiar de que la mayoría de las lesiones aparecen hasta 10 años después del manejo quirúrgico del primario, lo que implica un largo periodo libre de tumor, sin embargo a diferencia de los implantes secundarios de otros tumores sólidos, en los cuales los pacientes rara vez llegan a sobre vivir más de dos años, en los ocasionadas por el tumor renal mencionado, ésta es de hasta el 75% a cinco años con la resección quirúrgica.

Los riñones y uréteres.

Los riñones.

Dado que todos los organismos vivientes consumen nutrientes para la formación de sus tejidos y generación de energía, se ven obligados a manejar productos de deshecho, entre los que se incluyen materiales nitrogenados y sales inorgánicas;

y para deshacerse de ellos requieren de órganos excretores. En el hombre son los riñones (L. *ren* Gr. *nephros*).

Se trata de dos órganos multicelulares (pero de una sola masa funcional), y ese simple hecho pone de manifiesto no sólo la complejidad de su actividad fisiológica sino del espectro de sus posibles alteraciones. Quizá la más evidente de sus responsabilidades sea la que tiene en relación al balance iónico de los fluidos corporales y del volumen, lo que se refleja en la función urinaria, a la que se suma la ya mencionada capacidad para eliminar productos del metabolismo entre los que se incluyen creatinina, urea y ácido úrico, además de expulsarse, a través de la orina, toxinas e incluso metabolitos de algunos medicamentos. A la función excretora, se suma la no menos importante, pero “menos visible”, *actividad endócrina*, representada por la producción de eritropoyetina, 25-dehidrocolecalfiferol, prostaglandinas y quininas.

Desarrollo embrionario.

Durante el desarrollo embrionario se logra la organización tisular de los órganos epiteliales, gracias a los procesos combinados de diferenciación celular y movimientos celulares morfo genéticos. En el riñón, la unidad funcional es el nefrón, que en realidad, no es más que un *tubo epitelial* que se subdivide en pequeños segmentos, cada uno de los cuales tiene funciones transportadoras específicas; hasta la fecha se desconoce como es que cada uno de esos segmentos adquieren sus propiedades funcionales, y sobre todo como sus células adquieren sus características morfológicas.

El embrión temprano, se distingue por tener a ambos lados de la línea media dorsal, dos crestas longitudinales las que se conocen como *masas celulares intermedias* (mesodermo intermedio) constituidas por una masa de mesodermo y drenadas cada una de ellas por una la vena subcardinal. De la mitad interna de cada una de ellas, se originan la corteza de las glándulas suprarrenales y las gónadas, mientras que de la mitad externa lo hacen, en el mismo orden, desde el extremo cefálico hasta el caudal, el pronefros, el mesonefros y el metanefros. Precisamente, del mesodermo intermedio que se extiende a lo largo del dorso de la cavidad corporal embrionaria, se forma la cresta urogenital y los conductos mesonefricos.

El *pronefros*, es transitorio y como se señaló, es el extremo cefálico (cervical) de la mitad externa del mesodermo intermedio. En varias especies se han demostrado células que se mantienen unidas, además de presentar algunas estructuras semejantes al túbulo proximal definitivo. Al mes de la vida embrionaria, desaparece, aunque no del todo, persistiendo el conducto de Wolff (1733-1794).

El *mesonefros* de varias especies, al igual que en el feto humano, corresponde a la masa celular intermedia que está a la altura de las primeras vértebras lumbares. Éste es de particular interés para los investigadores, porque les permite estudiar la vasculogénesis encargada de la transformación de células no vasculares a estructuras parecidas a los capilares, y la angiogénesis o sea, el crecimiento de vasos maduros (venas, arterias y capilares), a partir de esos lechos capilares primitivos, es decir el desarrollo vascular y su degeneración, ya que al igual que el pronefros, se trata de una estructura transitoria, pero, a diferencia del primero, no desaparece por

que entre la cuarta y la quinta semana de vida embrionaria, se forman a partir del conducto mesonéfrico distal, los brotes de los uréteres cerca de su inserción con la cloaca, los que crecen hacia arriba, induciendo al metanefros (mesodermo intermediario a la altura del sacro), al desarrollo de los riñones primitivos. Los extremos distales de los conductos mesonéfricos (conductos de Wolff) y los brotes ureterales adjuntos se dirigen hacia abajo, incorporándose a la pared posterior de la vejiga primitiva, para posteriormente convertirse en los uréteres definitivos, el trigono vesical y el cuello de la vejiga.

En esta estructura, también aparecen los *túbulos mesonéfricos*, los que en sus extremos internos, forman una cápsula, conocida como de Bowman (1816-1892) la cual casi rodea al total de unos “penachos” capilares conocidos como glomérulos (*L. glomerulus renis*). No se completa la totalidad de la cápsula porque por el polo distal, ingresa una arteriola aferente, que forma una *borla* la cual, a diferencia de la mayoría de los lechos capilares drena, en vez de hacerlo a una vénula, a una arteriola eferente. El glomérulo es un *corpúsculo renal* y funciona como la unidad básica de filtración. Con la presencia del glomérulo, se integra la *unidad excretora mesonéfrica*, que secreta productos de deshecho, reabsorbe agua y obviamente filtra sangre, por lo que tienen una marcada similitud con los nefrones definitivos del riñón maduro. Estas estructuras empiezan a desaparecer aproximadamente a la sexta semana de gestación.

El *metanefros*, se origina a partir de la quinta semana en extremo caudal de la masa celular intermedia, de la que se originan aproximadamente un millón de túbulos excretores. A éste órgano se le llama riñón definitivo, el cual a estas alturas aún es inmaduro, desarrollándose por las interacciones básicas entre los tejidos epiteliales y mesenquimatosos. Se origina por un lado, de los brotes ureterales provenientes del conducto de Wolff y por otro de los túbulos renales que se desarrollan de la llamada *blastema* (Gr. *blastēma* = retoño) *metanefrogénica*. El brote ureteral crece hacia el blastema metanefrogénico para formar las partes del nefrón.

Cada riñón se origina del botón ureteral situado en el extremo caudal del conducto de Wolf proveniente del mesodermo intermedio y cercano a la cloaca. Éste crece en dirección cefálica a lo largo de la pared abdominal posterior, y su extremo ciego se divide en varios brotes secundarios de donde se originan la pelvis y los cálices renales. Cada cáliz da origen a dos brotes a medida que se adentra en el tejido mesonéfrico subdividiéndose hasta en doce y a veces más generaciones, dando origen al sistema colector del riñón.

Los corpúsculos renales y los túbulos, no se originan de los brotes ureterales sino del *blastema metanéfrico*. A diferencia de los túbulos renales del pronefros y el mesonefros, que se abren en el conducto de Wolff, estos se van estirando rápidamente para originar los túbulos proximales, el asa de Henle (1809-1885) y los túbulos contorneados distales, los cuales acaban conectándose con las ramificaciones del uréter mientras que el extremo opuesto da origen a la cápsula de Bowman y al glomérulo.

Vale la pena mencionar, que el corpúsculo renal, funciona realmente como una *barrera de filtración*, la que está constituida por tres elementos primarios, siendo el primero un endotelio capilar fenestrado, el segundo la membrana glomerular

basal (MGB); el tercero el epitelio glomerular visceral (podocitos). Precisamente la proteinuria de muchos padecimientos nefróticos, se debe al daño por alguna enfermedad o a defectos hereditarios de los podocitos y el resto de éste diafragma glomerular. De hecho en varias glomerulonefritis (GN) el daño se origina por el depósito de complejos inmunes dentro del glomérulo, lo que resulta en la infiltración leucocitaria, y la alteración inflamatoria de ésta barrera filtrante.

En resumen, el riñón se origina del mesodermo metanéfrico del que se desprende todo el aparato excretor, y por el tallo ureteral del que se origina el sistema recolector. En su etapa fetal, empieza a producir orina después de la décima semana de gestación. La falla de unión entre ambos, genera la anomalía poliquistica.

Al momento del nacimiento lógicamente existe un millón de unidades funcionales (nefronas) en cada riñón, las que siguen creciendo (pero no aumentando en número), lo que explica porque los riñones de los neonatos suelen presentar lobulaciones las que van desapareciendo durante los primeros años de vida. Es conveniente no olvidar que todo el proceso de la formación renal, se da en la pelvis fetal a donde está irrigado por la arteria sacra media. De ahí emigra hacia su posición en el adulto, adquiriendo durante el proceso otras arterias provenientes de las iliacas comunes o de las internas, la mayoría de las cuales desaparecen, sin embargo en ocasiones queda alguna remanente que irriga una zona específica del riñón maduro, la que de no respetarse quirúrgicamente llega a ocasionar infarto de la zona de su responsabilidad. Hay que sospechar su presencia sobre todo en un riñón en el que persisten lobulaciones fetales.

Anatomía quirúrgica del riñón.

“Quien no comprende una mirada, tampoco entenderá una larga explicación.

Proverbio

Los riñones se localizan, detrás del peritoneo, en la parte posterior y superior de la pared abdominal, estando cubiertos en su cara posterior, casi en su totalidad, por las costillas. Lo único que se llega a palpar a través de la pared abdominal anterior es el polo inferior y eso siempre y cuando el sujeto sea bastante delgado. Son paralelos al borde del músculo psoas, por lo que ambos se encuentran más próximos entre si por sus polos superiores que por los inferiores, en contrario a lo que sucede con el riñón en herradura. El hecho de estar tan profundamente situados en la corredera para vertebral, hace que el hilio se encuentre discretamente rotado en sentido antero posterior para permitir la entrada y salida de sus vasos. El hígado desplaza al del lado derecho hacia abajo, por lo que su hilio se localiza por debajo del plano transpilórico; en contraste, el izquierdo está por arriba del mismo y su polo superior llega hasta la onceava costilla; la discrepancia en altura, se aprecia con facilidad por medio de los RX. Debido a los movimientos del diafragma, ambos se llegan a desplazar hasta dos centímetros. Los polos superiores se recargan sobre las fibras del diafragma y dado que la pleura se encuentra en esa zona, ésta se puede lesionar durante el abordaje quirúrgico posterior, particularmente si se hace necesaria la remoción de la doceava costilla. Igualmente a ese nivel los vasos y el nervio subcostal, a su salida por debajo del ligamento arcuato externo, se ponen en

contacto con la superficie posterior renal; también se hallan a esa altura los nervios ilio hipogástrico e ilio inguinal.

Poseen una cápsula, a la que deben su apariencia brillante, e inmediatamente por debajo de ella, al corte longitudinal, se aprecia la corteza, desde la cual se dirigen las pirámides hacia la pelvis y cuyas puntas se abren en las papilas renales, las que a su vez se proyectan a los cálices menores de la pelvis. La corteza contiene a los glomérulos y los túbulos contorneados, mientras que en la medula se encuentran los tubos colectores.

La cápsula suprarrenal derecha, se monta sobre el polo superior renal por detrás de la vena cava y el área desnuda del hígado, mientras que la izquierda está sobre el borde interno del riñón y por encima del hilio, justo por detrás del peritoneo de la pared posterior del saco menor.

La *grasa perirenal* es más consistente que la de otras partes del cuerpo, y contribuye al sostenimiento de los riñones en su posición normal, por ello en casos de la pérdida excesiva de peso, llegan a “flotar” (nefroptosis). Ésta grasa está rodeada por la *fascia per renal* que separa a los riñones de las glándulas suprarrenales. Más que una estructura bien definida, es un tejido areolar que se interpone entre el peritoneo parietal y la pared abdominal posterior. A nivel del hilio, ésta formación aparentemente débil, se encuentra adherida a los vasos renales y el uréter (Gr. *ourētēr*). De ahí asciende como una cúpula hacia el polo superior del riñón, con lo que establece una frontera bien definida entre él y la suprarrenal. Hacia abajo pareciera estar menos definida, pero en realidad se une al tejido areolar que integra al peritoneo con la pared abdominal posterior. Estas características de la fascia perirenal, por un lado hacen que en la nefrectomía la glándula suprarrenal no se vea y mucho menos que se desplace, pero además impide que se disemine el pus de un absceso perirenal.

La *irrigación arterial*, se efectúa principalmente por la sangre proveniente de la aorta a través de las arterias renales, las que permiten el paso de poco más de un litro por minuto. Estas se desprenden perpendicularmente de la aorta y se encuentran por detrás del páncreas y las venas renales. Habitualmente, se dividen en tres ramas, dos de las cuales pasan por delante de la pelvis renal y una que lo hace por detrás y que se dirige al polo superior. Ésta disposición divide a la irrigación de la sustancia renal en dos mitades, estableciendo territorios relativamente separados, con lo que al establecerse una zona de menor perfusión, lo que permite al cirujano abrir longitudinalmente la sustancia renal en ese sitio que se conoce como *línea blanca* de Brödel (1870-1941); claro un cirujano experto, también puede planear una incisión transversa en el parte aguas entre las tres ramas en las que se divide la arteria renal, ya que la zona estará también libre de hemorragia arterial profuso.

En ocasiones existe otra arteria posterior que pasa por detrás del uréter y no es raro que se asocie a hidronefrosis; así mismo no es excepcional encontrar una arteria renal accesoria que se desprende de la aorta por debajo del origen de la arteria renal del riñón afectado y que se dirige al polo inferior, y más rara vez se encuentra una alta que se dirige al polo superior. Estas ramas accesorias, no entran por el hilio, y generalmente atraviesan la superficie convexa del órgano.

Las dos ramas superiores irrigan la mitad anterior y posterior del riñón, la inferior lo hace a las mitades anterior y posterior del polo inferior. Las ramas de las arterias renales irrigan un área de la sustancia renal conformada por tres o cuatro pirámides y desde luego su respectiva corteza, a ésta se le conoce como *rénula*, la que en realidad es una unidad funcional. Dentro de ella, las arterias se anastomosan entre sí, pero no lo hacen con las arterias de otras rénulas. En caso de un infarto, debido a ésta disposición, la zona hipoperfundida se aprecia como una pirámide, con su base en la superficie convexa del riñón y su vértice en la papila.

El flujo arterial es por demás particular ya que además de la mera perfusión tisular, es determinante para la *filtración glomerular*, que es el primer paso para la formación de orina. Esa filtración sucede con una rapidez sorprendente: todo el volumen extracelular se filtra **¡cada dos horas!** En el reposo, se requiere de algo así como el 10% de la energía corporal, para que la reabsorción pueda manejar la tremenda velocidad de filtración. En obvio que la celeridad con la que esto sucede, es mucho más que la requerida para filtrar el agua que se consume cotidianamente y deshacerse de los iones inorgánicos. En un sujeto normal con 30 años de edad, la velocidad de filtración glomerular (VFG) es de entre 100 ml y 120 ml por minuto por 1.73 m² de superficie de área corporal. Esto hace que no exista uremia mientras la velocidad normal de filtración no baje a menos del 50% ; por ejemplo la alteración en las capacidades cognoscitivas típicas de los pacientes renales, se empiezan a manifestar con velocidades de filtración de entre 30 y 60 ml por minuto por 1.73 m² de superficie de área corporal. Es decir da la apariencia de existir hasta un 50% de reserva funcional.

Las *venas* son muy abundantes, forman arcadas a lo largo de las bases de las pirámides y se vacían en las tributarias de la vena renal, las cuales se encuentran por detrás de las arterias, para unirse en el hilio o a unos milímetros más allá del mismo y así dar origen a la vena renal; existen algunas venas de la cápsula que desaguan en las lumbares.

Los linfáticos drenan hacia los ganglios para aórticos a la altura de L2, es decir al mismo nivel de donde se desprenden de la aorta las arterias renales. Existe en ocasiones drenaje, de la superficie del polo superior hacia el mediastino posterior, a través del diafragma.

Actualmente la selección de que riñón extirpar con fines de trasplante, ha requerido la familiarización con todos los detalles anatómicos y sus variantes, ya que la lesión de una rama accesoria puede llegar a empañar el procedimiento. Existe discrepancia entre los centros de trasplante sobre cual de ellos preferir, sobre todo ahora que muchos procedimientos se efectúan con técnicas de invasión mínima. En términos generales se prefiere el izquierdo debido a la mayor longitud de la vena renal.

La *pelvis renal* en realidad es una expansión del extremo cefálico del uréter en forma de embudo. Se encuentra dentro de hilio y ahí desembocan los cálices. Al igual que el uréter, está recubierta de epitelio transicional, y su pared está constituida por músculo liso y tejido fibroso. En promedio su capacidad es de unos 5 ml.

Los uréteres.

Llevan la orina producida en el riñón, hasta la vejiga urinaria. Obviamente el izquierdo es más largo (entre 26 cm y 30 cm) que el derecho (de 1 cm a 2 cm menos), con una amplitud promedio de 5 mm a 6mm. Tiene varias zonas de estreches consideradas como normales, localizadas a la altura de la unión uretero-pélvica, en el sitio a donde cruzan por enfrente de los vasos iliacos, en la yuxtaposición con el conducto deferente o el ligamento redondo, a su entrada al músculo vesical y en el orificio a donde el conducto termina en la mucosa de la vejiga. Estas zonas en las que se reduce su calibre son importantes, ya que dado su menor diámetro, son los sitios en donde se suelen detener los cálculos originados en el riñón.

Está recubierto por dentro por el mismo epitelio de transición de la pelvis renal. La irrigación de éste conducto proviene de 4 fuentes. El extremo superior recibe una rama ureteral de la arteria renal, y el inferior por una proveniente de la arteria vesical inferior o de la superior. En la parte intermedia recibe varias de la arteria gonadal y en muchos casos de ramas de la iliaca primitiva. Dado que todas se interconectan entre sí, su irrigación es excelente y permite su movilización quirúrgica, siempre y cuando la estructura “no se pele” de su grasa circundante. El drenaje venoso, se hace hacia las venas renal, gonadal e iliaca interna. Los conductos linfáticos siguen a las arterias, drenando la porción abdominal hacia los ganglios para aórticos por debajo de las arterias renales, la porción pélvica lo hace hacia la vecindad de las arteria iliaca interna.

Malformaciones congénitas reno-ureterales.

El hipotiroidismo congénito es relativamente frecuente, considerándose que afecta a uno de entre 3000 a 4000 nacidos vivos; por ello, actualmente se efectúa de manera rutinaria, el tamiz tiroideo en todos los neonatos. Hoy en día se sabe que esta alteración hormonal se asocia a otras alteraciones gastro-enterales, cardíacas o esqueléticas y que los defectos en ciertos genes del desarrollo, además de expresarse en los casos de disgenesia tiroidea (que son el 85% de los casos de hipotiroidismo), también están involucrados en el desarrollo de aparato urinario, lo que hace suponer que en los bebés con hipotiroidismo congénito pueda coexistir un aumento en la prevalencia de malformaciones renales y urinarias. Probablemente aún sea prematuro afirmar que esto es universal, sin embargo, es conveniente que el lector considere indicar US abdominal, a todos los recién nacidos con hipotiroidismo congénito.

Las malformaciones congénitas del riñón y del aparato urinario son frecuentes en los niños y contribuyen a su morbi-mortalidad principalmente en el primer año de vida. Varían mucho en su fenotipo, comprometiendo a menudo al mismo tiempo varios segmentos, lo que hace difícil la clasificación y lógicamente el diagnóstico, pudiendo afectar a uno o a ambos riñones, manifestándose por alteraciones en el tamaño, forma, sitio o número. A menudo son indicación de diálisis y trasplante renal en los infantes.

La *hidronefrosis* es la anomalía urológica que se detecta con más frecuencia en el feto, pudiendo ser bi o unilateral y estar asociada o no a oligo hidramnios. Su detección en el periodo prenatal es una indicación formal para referir a las futuras

mamás a un centro hospitalario de alta especialidad, ya que generalmente es el resultado de un problema congénito del drenaje urinario, el cual debe atenderse tan pronto como sea posible, ya sea incluso in útero antes del nacimiento, o de ser el caso, inmediatamente después del parto.

Las alteraciones en la estructura, forma y tamaño de los riñones, se consideran disgenesias (Gr. *dis* = malo + producción).

La *agencia renal*, la *hipoplasia* y la *displasia*, conforman un grupo importante de las malformaciones congénitas y el problema puede ser uni o bilateral.

La *agenesia bilateral* se ha encontrado en 2 de cada 12,000 casos de autopsia en recién nacidos, siendo incompatible con la vida extrauterina, ya que el producto habitualmente muere antes de 24 hs de nacido. Habitualmente se asocia a otros defectos graves, ya que la anuria y oligo hidramnios, produce hipoplasia pulmonar y compresión facial, componentes del síndrome descrito por Potter (1901-1993).

La *unilateral* es más frecuente, y hay que diferenciarle de la aplasia, la hipoplasia, la atrofia y desde luego del riñón fusionado. El tipo más común es la ausencia del riñón, del uretero y de su orificio a nivel de la vejiga. Se han reportado casos de ausencia renal, pero con existencia de un rudimento ureteral que se abre a la vejiga mediante un orificio aparentemente normal. En otras ocasiones, falta en riñón y el uretero, pero el contra lateral existente se abre en un orificio opuesto, es decir está cruzado; finalmente es posible que además de la ausencia del riñón, uretero y orificio, el existente sea ectópico o pélvico y su uretero se abra en la línea media de la vejiga. Alguna de estas malformaciones se encuentra en aproximadamente 1 en 1400 sujetos. Por ello, el cirujano de trauma, **debe invariablemente** palpar ambos riñones antes de planear una nefrectomía por lesión renal. En ocasiones, en casos con testículos abdominales, la agenesia renal también cursa con ausencia del epidídimo y del conducto deferente. Habitualmente el riñón existente se hipertrofia con lo que cumple con una función renal normal.

En la *aplasia*, se identifica en el extremo cefálico del uretero un remanente tisular, el cual a su vez puede ser normal o anormal. Aunque muchos casos se diagnostican como agenesia, realmente desde el punto de vista funcional el diagnóstico es irrelevante.

Estrictamente hablando, la *hipoplasia* se refiere a un riñón pequeño, con nefrones intactos pero disminuidos en su número; se debe diferenciar del *riñón displásico* en el cual sus elementos están totalmente desorganizados y pobremente definidos. En muy difícil establecer el diagnóstico diferencial con los recursos de imagen disponibles a la fecha y el diagnóstico se hace histológicamente. Así mismo hay que hacer el diagnóstico diferencial con la atrofia resultante de las infecciones crónicas por reflujo vesico-ureteral (RVU). En los casos de hipoplasia, no es raro encontrar un uretero ectópico. En todos ellos, es conveniente excluir la presencia de quistes renales para evitar la confusión con la hipoplasia asociada a fibrosis y quistes, como sucede por ejemplo en la nefronoptisis (Gr. *nephron* + *phthisis* de *phthiein* = caer). La presencia de RVU y/o la obstrucción de la unión ureteropélica no excluyen automáticamente el diagnóstico de hipoplasia ya que ambas se asocian a defectos del tamaño renal. Lógicamente la evidencia histológica de intentos de reparación tisular, orientan hacia una alteración adquirida.

La *displasia* renal se caracteriza por alteraciones en la diferenciación glomerular y retraso en la tubular con expresión anormal de los marcadores tubulares. Ocasionalmente se asocia a lesiones del páncreas y el hígado, integrando con ello un síndrome fatal llamado de Ivemark (1925-¿?), en el que también se encuentra desarrollo anormal del bazo y de los grandes vasos.

El *riñón displásico multiquistico* (RDMQ), es una enfermedad **NO** hereditaria, ocasionada por la diferenciación anormal del metanefros; y sin duda es la causa más común de masa abdominal en la niñez, ya que afecta a 1 de cada 4300 nacidos vivos. Se considera que la formación de los quistes se debe a la inhibición de la actividad del ampulla del brote ureteral lo que genera una inducción inadecuada del nefrón, aunque también podría ser resultado de un pobre contacto entre un uretero ectópico y el metanefros o consecuencia de la obstrucción *in útero* del trayecto urinario, lo que lleva a estasis urinaria que desencadena tanto la formación de los quistes como de la displasia. Actualmente, es posible efectuar el diagnóstico prenatal por US. Se identifican quistes no comunicantes y dado que es casi imposible detectar tejido renal, no son funcionantes. La mayoría de estos riñones desaparecen, disminuyendo de volumen rápidamente durante los primeros treinta meses de vida, sin embargo esto varía sin que se conozca la causa. Actualmente el seguimiento por medio del US ha permitido un manejo conservador, con vigilancia permanente. Muy ocasionalmente se encuentra afectado solo un segmento renal. Hasta el 15% de los pacientes con RDMQ cursan con anomalías genitourinarias ipsilaterales, como son la persistencia de quistes seminales y conductos de Gartner (1785-1827).

Se considera *ectópico* al riñón ubicado fuera de la fosa renal. La mayoría de ellos se ubica en la vecindad del reborde pélvico y es más frecuente de lado izquierdo. En general son asintomáticos desde el punto de vista funcional, sin embargo la palpación puede desorientar a algún clínico quien puede diagnosticar una masa abdominal y recomendar su remoción quirúrgica! Se han reportado casos de riñón derecho dentro del tórax, algunos de ellos relacionados con hernias de Bochdalek. La gran mayoría de los riñones ectópicos son asintomáticos, por lo menos durante las primeras cuatro décadas de la vida.

El *riñón en herradura* se presenta en el 0.25% de la población general y en ocasiones se asocia a enfermedades cardíacas, esqueléticas, trisomía 18, así como defectos del tubo neural y ano rectales, hipospadias, testículo no descendido, y útero bicorne. Se encuentran unidos a través de la línea media por tejido fibroso, generalmente por el polo inferior lo que impide su ascenso al *atorarse* con la arteria mesentérica inferior, por lo que además son ectópicos ya que se localizan a la altura de L4. Son muy vulnerables al trauma por estar montados sobre una estructura columnar tan resistente y sin la protección de las costillas. Las uniones uretero-piélicas son anteriores y cruzan por enfrente de la zona de fusión, por lo que seguramente existe predisposición a la hidro nefrosis e infecciones, detectándose incluso algunos casos de litiasis renal. Los polos superiores están separados en vez de ser más cercanos, las arterias renales salen oblicuas de la aorta abdominal no en ángulo recto, y claro, las venas entran de la misma manera a la cava inferior.

La *fusión unilateral* de los dos riñones es bastante rara y siempre debe hacerse el análisis de si se trata de dos riñones fusionados en un solo lado o si se

trata de un sólo riñón con doble sistema de drenaje. Generalmente se encuentran localizados en un flanco. El uretero del riñón inferior, cruza la línea media. Las pelvis renales pueden estar una debajo de la otra dirigidas hacia adentro, o la del riñón inferior hacerlo hacia fuera con lo que la masa renal adquiere una forma de S. Lógicamente, la suprarrenal no se desplaza, localizándose en su posición normal.

La obstrucción de la *unión uretero-piélica* se presenta en 1 de cada 2000 nacidos vivos, y es una de las causas de hidronefrosis neonatal. Se debe, a un segmento adinámico localizado precisamente en esa unión, en donde se crea una zona de resistencia al paso de la orina hacia el uréter proximal; ya se mencionó el posible papel compresivo al pasar sobre esta zona, de una rama arterial accesoria del polo inferior renal.

Las *duplicaciones* de la pelvis renal y el uretero son relativamente comunes, algunas veces pasan totalmente desapercibidas y en otras se asocian a infecciones urinarias y cálculos.

Rara vez la duplicación es completa, la mayoría de las veces el uretero duplicado es incompleto uniéndose con el que vacía a la vejiga en algún sitio de su trayecto. Cuando la duplicación es completa, el uretero duplicado casi siempre se abre en un solo orificio vesical, por lo que en esos casos se aprecian dos.

Si el uréter **no** se inserta en el trigono vesical, se denomina *ectópico*; casi siempre se asocia a duplicación (85%), afecta a 1 en 1900 nacidos vivos y es más común en las mujeres. Se ocasiona entre la quinta y octava semanas, por el desarrollo anormal de los conductos mesonéfrico (wolffiano) y para mesonéfrico (mulleriano). Su asociación al quiste de Gartner se debe a la falla de la separación del brote uretral del conducto mesonéfrico.

El *uréter ectópico externo*, se inserta en una posición más caudal y externa que el normal, pero lo hace en la vejiga. No es raro que estén asociados con sistemas únicos o con la rama inferior de una duplicación. Tienen tendencia a asociarse con el reflujo vésico ureteral (RVU), pero obviamente no hay incontinencia.

El *uréter ectópico caudal*, se inserta más distalmente, hacia la línea media, y con bastante frecuencia fuera de la vejiga. En los varones, excepcionalmente se abre más allá del esfínter vesical externo, por lo que no cursan con incontinencia urinaria ya que se suelen insertar en la uretra prostática, las vesículas seminales, el utrículo prostático o los conductos deferentes, sin embargo son motivo de prostatitis, epididimitis, etc. En las mujeres se llegan a abrir en la uretra, el vestíbulo, la vagina y rara vez al útero o el cuello de la matriz. Lógicamente esto genera escurrimiento urinario continuo, aunque la micción sea normal. En estas mujeres, además se llega a abrir cerca del esfínter, lo que hace que se asocie a síntomas urinarios de larga evolución, e hidronefrosis.

En algunos casos excepcionales de agenesia vesical, se ha encontrado que el uretero ectópico desemboca en el recto.

El término *mega-uréter* se emplea para describir a la dilatación crónica del uréter de más de 1 cm, sin que se demuestre alguna obstrucción. El primario es tres o cuatro veces más común en niños y predomina de lado izquierdo (3:1). Actualmente la mayoría se diagnostican por medio de US prenatal. El mega uréter

resulta seguramente de un segmento sin peristalsis en su porción distal lo que impide el desplazamiento adecuado de la orina.

En ocasiones, en regiones endémicas suele existir una zona de estenosis ocasionada por esquistosomiasis.

El *ureterocele* es una dilatación quística de la porción distal del uréter que se encuentra entre las fibras musculares de la vejiga; la mayoría se presenta en mujeres (4:1) y el 80% se asocia a duplicación, aunque existen múltiples variantes anatómicas y claro, manifestaciones clínicas. El quiste está formado por urotelio.

La mayoría de las veces se asocian a la obstrucción de la mitad superior de un sistema colector duplicado, detectándose en el US prenatal nefrosis hidro ureteral. El polo renal es francamente anormal mostrando muy poco o casi nada de parénquima.

Los ureteroceles grandes se suelen prolapsar hacia el cuello vesical, bloqueando su vaciamiento y con ello fomentar la aparición de hidronefrosis bilateral.

Enfermedades quísticas renales genéticas (EQRG).

Entre estas se encuentran algunos padecimientos que se califican entre las enfermedades genéticas más letales. Uno de los grandes avances en este campo ha sido la identificación, mediante técnicas genómicas, de los genes causantes de las mismas, cuya clonación han hecho posible un mejor entendimiento de la fisisiopatología de muchos de estos problemas. En éste apartado, sólo se discutirán aquellos casos de lesiones quísticas renales no relacionadas con neoplasias malignas.

La *enfermedad gloméruloquística* es una manifestación de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPQAD), pudiendo presentarse de manera asilada o como un componente de varios síndromes. Existe una historia familiar y los quistes se caracterizan por la dilatación de los espacios de Bowman, están cubiertos por células columnares o cuboidales y contienen glomérulos primitivos o inmaduros, diseminados dentro del parénquima cortical normal sin quistes en la médula renal, con la característica especial de que los túbulos son normales, lo que permite su diferenciación de otros padecimientos en los cuales el daño tubular es muy generalizado. La presentación típica es de un niño con una masa renal y datos de IRC. Casi siempre es bilateral, pero a veces existen lesiones asimétricas y se asocia a lesiones hepáticas.

El calificativo de *enfermedad renal poliquística* (ERPQ) incluye a la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPQAD) y a la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPQAR). La ERPQ es una de las alteraciones genéticas más comunes y la ERPQAD es la principal causa de insuficiencia renal terminal (IRT), tanto en niños como en adultos. Se presenta en 1 de 1000 individuos y obedece a las mutaciones de los genes PKD1 o PKD2. La ERPQAR es menos frecuente (1:20,000 nacidos vivos) y se da por la mutación de un solo gene, el PKHD1 que se localiza en el cromosoma 6p21.1-p12, y afecta tanto al riñón como al hígado.

La ERPQAD habitualmente se presenta tardíamente, es multisistémica y se caracteriza por la presencia de quistes renales, con la esporádica asociación a quistes en las vesículas seminales, páncreas e hígado. También se llegan a incluir anomalías vasculares y hernias de la pared abdominal. La IRT se presenta

habitualmente después de los 55 años de edad. Los quistes hepáticos son la manifestación extrarenal más común y al paso de los años va incrementando su presencia. La severidad de las manifestaciones clínicas varía entre los miembros de la familia, lo que podría deberse a la modificación de los genes o factores ambientales. Aunque se trata de una enfermedad de adultos, entre el 5% y el 8% se presenta en niños, e incluso puede ser causa de mortalidad perinatal.

La ERPQAR es sin duda una causa frecuente de morbi mortalidad entre los infantes, presentándose sobre todo en neonatos y preescolares, con una mortalidad bastante elevada (25%-35%) a pesar de los mejores cuidados; con frecuencia se diagnostica *in utero*. Pertenece al grupo de síndromes fibro-quísticos hepato-renales congénitos. Las manifestaciones renales son ectasia y dilataciones quísticas de los tubos colectores los que se encuentran cubiertos por un epitelio indiferenciado, rodeados de capas gruesas de tejido conectivo, aunque mantienen sus conexiones tubulares tanto aferentes como eferentes. El riñón se aprecia esponjoso sin división entre la corteza y la médula. Lógicamente la función renal dependerá del grado del compromiso tubular. Siempre se asocia el daño hepático, y sus manifestaciones varían con el inicio de la enfermedad. La característica básica es la disgenesia biliar ocasionada por malformación de la placa ductal y su asociación a fibrosis periportal, lo que resulta en fibrosis hepática congénita y dilatación de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli), lo que suele complicar la evolución de los enfermos en diálisis o trasplantados.

El *tumor de Wilms* (1867-1918) es el tumor renal más común en la niñez, su incidencia en menores de 15 años es de cerca de 10 casos por millón, sin embargo, aunque raro, llega a presentarse en adultos (0.2 por millón de población) y en ocasiones fuera del parénquima renal, como puede ser la pelvis renal, el retroperitoneo, la región inguinal, el epidídimo, y las correderas para vertebrales o el mesocolon.

Se trata de un tumor *embrionario* renal que contiene células del blastema, del estroma y del epitelio, de hecho también se conoce como *nefroma mesoblastico*. El tipo difuso del blastema cuando se detecta habitualmente ya está muy avanzado, pero tiene buena respuesta a la quimioterapia. La anaplasia se da más en los tumores en niños mayores de dos años y son resistentes al manejo médico.

Los restos nefrogénicos son la persistencia de tejido metanéfrico, dentro del riñón, y dado que se encuentran entre el 30% y el 40% de los riñones extirpados con tumor de Wilms (TW), pueden ser considerados como precursores del mismo. Estos restos nefrogénicos a su vez se subclasifican en peri e intralobulares y su presencia difusa, se denomina nefroblastomatosis. Los restos pueden también dar un crecimiento hiperplásico o progresar a la inducción de una neoplasia focal. Todo ello determina lo heterogéneo del tumor de Wilms.

Las características moleculares del TW, han permitido conocer mejor la biología de los tumores malignos, incluyendo el papel de los genes supresores de tumor. Hoy se sabe del importante papel que juegan en la etio-patogénia del TW las modificaciones a los genes WT1 y el WT2. El primero se localiza en el cromosoma 11 p 13, y también se asocia con un síndrome denominado WAGR que incluye tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genito urinarias y retazo

mental. El segundo está en el cromosoma 11p 15 y se relaciona con el síndrome de Beckwith (1933-)—Wiedemann (1915-) en el cual la colección de anomalías incluye macroglosia, órgano-megalia, hemi hipertrofia e hipoglicemia.

El TW se proyecta a la pelvis, y en ocasiones se dirige a lo largo del uréter, hasta proyectarse hacia la vejiga; su apariencia es la de un sarcoma arracimado. En esos casos es indispensable, además de la nefrectomía, la extirpación del uréter.

Otras lesiones quísticas renales.

Cuando se evalúa una masa renal, el primer paso es determinar si es quística o sólida, en ello el US es bastante útil, y aunque desde luego no infalible, superior a la TAC.

Los *quistes renales simples* son comunes en la población mayor de 50 años, tanto que hasta el 50% de la misma los presenta, aunque la mayoría no se detectan, considerándose como factores de riesgo, el paso de los años, ser varón, presentar alguna disfunción renal e hiper tensión. Se consideran lesiones adquiridas, que posiblemente se originan a partir de divertículos de los tubos contorneados distales o de los colectores, los que aumentan de tamaño al disminuirse la resistencia de la membrana tubular basal a consecuencia del envejecimiento. La proliferación de las células epiteliales tubulares (cilíndricas), va seguida del acúmulo de líquido en el segmento que se va dilatando por las alteraciones en la matriz extracelular. Parece ser que estos quistes más que crecer mucho, (en promedio lo hacen a razón de 1.6 mm por año), aumentan en número, aunque lo más probable es que ocurran ambas cosas, y que en algunos enfermos esto suceda con más rapidez que en otros, pudiendo duplicar su tamaño en 10 años, sin embargo se sabe que aún los que crecen más rápido, alcanzan un momento en el que se estabilizan. Habitualmente contienen un líquido que semeja orina.

Los *quistes renales complejos* se diferencian de los simples porque además de contener líquido, tienen tabiques, calcificaciones y algunos nódulos parietales, también entre estos se incluyen los infectados y los que tienen alta densidad en la TAC. Los ecos dentro de la luz del quiste que se identifican por el US, pueden obedecer a hemorragia o infección. De encontrarse tabiques irregulares, con un grosor mayor a 1 mm, calcificaciones gruesas o elementos sólidos pegados a la pared de la lesión, se deben considerar como sospechosos. Dentro del diagnóstico diferencial, debe contemplarse el nefroma quístico del adulto ya que hasta el 38% de ellos lo son.

Los *quistes del seno renal* son comunes y se han descrito varios de ellos, entre los que se encuentran peripélvicos y para pélvicos, así como linfáticos para pélvicos y linfangiectasia para pélvica. Lo más probable es que sean de origen linfático o que provengan de algunos restos embrionarios. **No** se comunican con el sistema colector y aunque la mayoría son asintomáticos, llegan a infectarse o a sangrar y complicarse con hematuria, hipertensión arterial e hidronefrosis. Algunos son pequeños, múltiples y confluentes; otros son únicos, más grandes y probablemente provengan del parénquima vecino. Cuando son múltiples se confunden con hidronefrosis.

El grupo de la *enfermedad quística medular*, incluye todas las patologías que se originan por la atrofia progresiva de los túbulos renales ocasionada por esclerosis

glomerular secundaria y la formación de los quistes medulares. En entre el 10% y el 25% de los niños, causa IR terminal, los que heredan el padecimiento de manera autosómica recesiva, asociándose a menudo con lesiones oftálmicas. La forma adulta sigue un patrón autosómico dominante, presentándose en adultos jóvenes, sin que se detecten enfermedades extrarenales asociadas. Los quistes son pequeños (0.1 a 1.0 cm) ubicados en la médula y la unión córticomédular, semejándose mucho a la enfermedad quística adquirida.

Por medio del US, los *quistes adquiridos múltiples* se diagnostican con más frecuencia de manera incidental. Habitualmente son múltiples y la mayoría son tan pequeños que no se pueden ubicar en algún contexto anormal o incluso funcional. Sin embargo, no hay que olvidar que también se les encuentra en la enfermedad poliquística, así como en la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, el riñón displásico poliquístico, y la enfermedad quística adquirida asociada a diálisis.

El *complejo de la esclerosis tuberosa* (CET), es un síndrome hereditario autosómico dominante con malformaciones sistémicas, asociado a los genes supresores TSC1 y TSC2 localizados, el primero en el cromosoma 9q y el segundo en el 16p. En el riñón se relaciona con angio-lipomas y quistes bilaterales, los cuales se localizan en la médula y la corteza lo que le da una apariencia esponjosa. La enfermedad se caracteriza por la triada de retraso mental, convulsiones y adenoma sebáceo, y cursa con crecimientos hamartomatosos en el SNC, ojos, piel, riñón y suprarrenales. También se llegan a encontrar linfangiomas perirenales.

El *síndrome de Von Hippel-Lindau*, se caracteriza por hemagio-blastomas en el SNC y la retina, feocromocitoma, tumores pancreáticos neuroendócrinos, cisto adenomas del epidídimo, tumores del saco endolinfático y carcinoides. Se hereda con un patrón autosómico dominante. El gene supresor de tumor de encuentra en el cromosoma 3 y su supresión origina quistes renales bilaterales premalignos, aunque es probable que intervengan otros factores. El 75% de los pacientes tienen quistes renales (aunque menos que en EPQRAD), y es común la coexistencia de quistes hepáticos y pancreáticos. Los quistes renales se localizan en la corteza y su tamaño va de 0.5 cm a 3 cm. También llegan a presentarse masas renales sin componentes quísticos.

La *enfermedad quística renal adquirida asociada a diálisis* (EQRAAD) sólo se encuentra, por definición, en enfermos con el antecedente de haber sido sometidos a diálisis y claro sin enfermedad quística congénita preexistente. El factor más predisponente es el tiempo transcurrido con insuficiencia renal terminal y obviamente cometidos a apoyo dialítico, sin importar que este haya sido diálisis peritoneal o a hemo diálisis, de tal manera que son muy frecuentes en aquellos con más de 5 años de diálisis. Para integrar éste diagnóstico, por lo menos deben encontrarse de entre 3 a 5 quistes por riñón. Habitualmente son pequeños, midiendo la mayoría 0.5 cm o menos, lo mismo se asientan en la médula que la corteza, y pueden aumentar en tamaño y número al paso del tiempo, el tamaño del riñón se incrementa en su totalidad. Es posible que sangren, se infecten aparezcan cálculos renales, y cursen con eritrocitosis. Son tubulares, originándose de los tubos proximales, considerándose que su causa más probable es el acúmulo de sustancias no dializables mitogénicas o citogénicas, o la obstrucción por fibrosis o cristales de

oxalato y tal vez isquemia. Los quistes tienen una continuidad histológica que va desde aquellos con una sola capa epitelial aunada a los que tienen varias (atípicos), y que progresan hacia adenoma renal y finalmente a carcinoma de células renales (CCR), el cual se presenta más en sujetos jóvenes, efectuándose el diagnóstico en promedio a los 49 años, en vez de los 62 años de los pacientes sin IRT. A su vez los pacientes masculinos sometidos a diálisis crónica, tienen siete veces mayor el riesgo de presentar CCR.

El *nefroma quístico multilobular*, es una lesión benigna, no hereditaria, quística, más frecuente en varones menores de dos años, y en mujeres más allá de la quinta década de la vida. Se trata de una lesión con varios quistes que no se comunican, recubiertos de un epitelio con varias capas. Como ya se dijo, habitualmente es benigno, sin embargo se han reportado metástasis. Se aprecia como una masa que contiene muchos quistes, o varios tabiques.

Hidronefrosis.

Con éste término se denomina a la dilatación de la pelvis renal (hidronefrosis pélvica) y los cálices de uno o los dos riñones, ocasionada por la obstrucción del flujo urinario; si el problema se debe a oclusión del uretero, también se encuentra hidro uréter. De persistir la obstrucción, el parénquima renal se va destruyendo por la atrofia ocasionada por la presión aumentada de manera permanente; una vez establecido el daño, la lesión es irreversible. Cualquier patología que bloquee el tránsito urinario, si no es atendida oportunamente, dará invariablemente hidronefrosis. El problema puede ser uni o bilateral, y actualmente es posible, como ya se mencionó, su detección prenatal por medio del US. Se han reportado casos de hidronefrosis postraumática, especialmente los casos tratados conservadoramente (62%), y posiblemente se deba a obstrucción de la unión ureteropélvica por fibrosis perirenal y periureteral.

Entre las causas de *hidronefrosis unilateral*, se encuentran *compresiones extrínsecas* de la pelvis (vaso renal accesorio) o del uréter, como son las ocasionadas por tumores desarrollados en alguna estructura circunvecina que le rodean e invaden, siendo el caso de los carcinomas de recto, colon, ciego, cerviz, y próstata; así como la presencia de fibrosis retroperitoneal, o la compresión por la cava cuando el uretero se coloca por detrás de ese vaso; no se diga la claro la ligadura quirúrgica accidental. También puede deberse a una patología *intramural*, como sucede en los casos de estenosis congénitas o problemas funcionales de la unión uretero pélvica, estrechez en su extremo vesical, ureterocele, o la respuesta inflamatoria y estenosis por lesiones ocasionadas por la instrumentación endoscópica, la fibrosis por la presencia crónica de un cálculo ureteral impactado, por daño durante su remoción transvesical, o secundaria a infección por tuberculosis, además del resultado indeseable de su reparación quirúrgica. Entre las lesiones malignas se encuentra el cáncer de vejiga y el del propio uréter. La principal causa de obstrucción *intraluminal*, son los cálculos ya sea a nivel de la pelvis o dentro del uretero. Menos frecuentes, pero existentes, son los fragmentos de una papila renal que se esfacela por necrosis ocasionada por una reacción al abuso de analgésicos, o por una complicación de la enfermedad de células falciformes y de la diabetes mellitus.

La *hidronefrosis bilateral* habitualmente se asocia a obstrucción de la uretra, y las causas suelen ser congénitas y adquiridas. Entre las primeras se encuentra la estenosis del meato urinario, y en ocasiones la fimosis grave. En la uretra posterior del varón se llegan a encontrar válvulas congénitas y contracturas del cuello vesical. La obstrucción adquirida es ocasionada por hipertrofia prostática, o carcinoma, así como la cicatrización posprostatectomía, estenosis inflamatorias (la de la blenorragia es anecdótica) o traumáticas, así como fimosis adquirida. La fibrosis retroperitoneal hace presa fácil de ambos conductos, esto ha obligado a diseñar técnicas que permitan liberarlo de esa mortaja, y claro mantenerle libre de las recurrencias.

La *hidronefrosis fetal* puede ser fisiológica o el resultado de RVU u obstrucción de la unión uretero-piélica. Vale la pena insistir en que el estudio del producto por medio de US, ha permitido el diagnóstico de hidronefrosis prenatal, la cual se define como la dilatación anormal de la pelvis renal, y es actualmente sin duda la anomalía congénita más comúnmente detectada, con una prevalencia estimada de entre 0.5% y 4.5%, considerándose que entre las etiologías más comunes, se encuentra la obstrucción fisiológica o patológica del uréter y el reflujo urinario desde la vejiga. Se acepta que los bebés con este diagnóstico prenatal, tienen hasta 12 veces más posibilidades, que la población infantil normal, de requerir, durante su primer año de vida, de tratamiento hospitalario por pieló nefritis. Actualmente se trabaja para establecer un *índice de hidronefrosis*, para las diferentes edades de la gestación.

La *hidronefrosis del embarazo* suele ser considerada como fisiológica, con una incidencia de entre el 85% y el 100%; la mayoría de los estudios señalan que se empieza a manifestar a partir de la semana 10 de la gestación, predominando más de lado derecho que del izquierdo. Claro, ello no quiere decir que la preñez impida que exista alguna obstrucción patológica del drenaje urinario, aunque claro está, que su estudio se ve mediadamente limitado por la imposibilidad de recurrir a los RX para confirmarle, sobre todo si consideramos las limitaciones del US para detectar litos en el uréter, particularmente cuando son menores de 5 mm.

Se conoce como *hidronefrosis gigante* a la dilatación masiva del riñón y su pelvis. A veces es tan grande, que acumula dentro del sistema colector varios litros de líquido, e incluso llega a pesar >15 kg; aunque ya merece el sobre nombre de *gigante* cuando rebasa un litro. Lógicamente su efecto de masa es considerable, y claro, progresivo de no manejarse prontamente. Se relaciona con frecuencia a la obstrucción uretero-piélica importante y sobre todo crónica, aunque también llega a ser consecuencia del RVU, mega uréter y valvas uretrales posteriores. La mayoría de estos riñones preocupan al paciente (y/o al médico) porque se detecta una masa, pero también puede hallarse al estudiar casos de trombosis ilio-femoral, obstrucción intestinal, infecciones urinarias, hematuria y manifestaciones abdominales. Se llegan a confundir con quistes ováricos, mesentéricos, hepato-biliares y pancreáticos, hematomas retroperitoneales, pseudomixomas, tumores renales y retroperitoneales, ascitis, y esplenomegalia. Habitualmente las piezas quirúrgicas muestran al riñón sin parénquima cortical, quedando literalmente sola la "cáscara", la que por cierto se puede romper por la manipulación quirúrgica. La pelvis renal llega hasta 30 cm de diámetro, la mayoría de ellas están llenas de líquido claro y sangre coagulada;

si el problema es el bloqueo del uréter, sus paredes están engrosadas, la luz es amplia y está tan dilatado que en los niños se puede confundir con el intestino. La arteria renal de estos riñones está muy desplazada hacia delante por lo que se puede confundir con la arteria mesentérica superior, sobre todo cuando se abordan por vía laparoscópica; por ello se recomienda que antes de ligarlos, se verifique que efectivamente sean vasos renales.

Litiasis renal.

Las *pedras del riñón*, son muy comunes, pero pueden emigrar y “anidarse” (impactarse) en cualquier sitio del trayecto urinario dentro del cual dañan al urotelio, ocasionando ulceraciones, hematuria e infecciones, las que por cierto en los casos de obstrucción, se tornan aún más agresivas ya que a medida que se va incrementando la presión dentro del sistema colector dilatado, igual lo hace el riesgo de que los microorganismos entren a la circulación ocasionando septicemia. Muchos de ellos son silenciosos clínicamente incluso los muy grandes, tanto que sorprenden por su tamaño cuando se descubren accidentalmente por medio de placas simples de RX, ya que la mayoría, a excepción de algunos de ácido úrico, son radio-opacos.

En general son más frecuentes en hombres (12%) que en mujeres (6%), aunque pueden variar de acuerdo a la edad, o la raza. Incluso pareciera ser que se ha incrementado el número de casos, lo que puede ser el reflejo de más acceso a los servicios de salud y mejores recursos para la detección de aquellos que evolucionan silenciosamente. Los factores de riesgo para la aparición de un cálculo son los de índole general no asociados a la dieta, los relacionados con ella, y los llamados urinarios.

Entre los ***no asociados a la dieta***, se incluyen el antecedente familiar, trastornos sistémicos y factores ambientales.

El *antecedente familiar* es tan importante, que se convierten en formadores de piedras hasta el 2.5 veces más los individuos con un pariente que lo haya hecho, que los que no tienen ese historial. Esto podría desde luego estar relacionado con alguna predisposición genética, pero también por exposición ambiental como lo es la dieta. Realmente, hasta la fecha, aún no hay evidencia de un gen formador de piedras.

Existen indicios de que algunos *problemas sistémicos* como hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular y enfermedad de Crohn, aumentan el riesgo de formar cálculos que contienen calcio. El 5% de los portadores de hiperparatiroidismo tienen litiasis renal. Otras alteraciones somáticas bien definidas son el aumento del índice de masa corporal (sobre todo en mujeres), el antecedente de gota que incrementa el riesgo de padecer litiasis renal (50%), tanto de ácido úrico como de oxalatos, así como la diabetes mellitus que parece incrementarlo en un 30%.

Es posible que el vivir en ciertos *ambientes*, predisponga a la aparición de los cálculos, como sucede en los casos de acceso restringido al agua y ausencia de baños, lo que al limitar la ingesta del vital líquido, disminuye la producción de orina incrementándose con ello el riesgo de su formación.

Entre los *asociados a la dieta* se encuentra la ingesta de calcio, proteína animal, oxalato, sodio, sucrosa, magnesio y potasio, ya que todos ellos intervienen en la composición de la orina.

El *calcio* siempre ha sido un “criminal sospechoso” de incrementar el riesgo de litiasis urinaria, sin embargo varios estudios han demostrado una asociación inversa entre el consumo y la litiasis, ya que aquellos con una ingesta alta de calcio, tienen **menor** riesgo de formarlos. Así mismo ahora se sabe que aquellos que consumen menos calcio, están en más riesgo de desarrollar litiasis.

El papel del *oxalato* en la nefrolitiasis por oxalato de calcio, también se desconoce; de hecho poco se absorbe del ingerido por la dieta. También se produce oxalato por el metabolismo endógeno de la glicina, glicolato, hidroxiprolina y vitamina C.

La *ingesta de líquidos* sin duda reduce el riesgo de litiasis. Los sujetos que producen menos de 1 lt de orina en 24 hs están más propensos a desarrollarla.

Los *factores urinarios* siempre se han medido por la presencia de orina normal o anormal, sin embargo, actualmente se considera que los valores son continuos, de tal manera que esa división entre normal y anormal puede ser arbitraria e incluso desorientadora. Por otro lado, la formación de las piedras es el *resultado de un desajuste de concentración*, no sólo de la cantidad excretada, por lo que es conveniente tener en mente, que algunos términos como hipercalciuria tienen sus limitaciones, sin importar lo común de su empleo.

La *hiperoxaluria* se define como la excreción urinaria de más de 45mg/d, lo que puede encontrarse en el 40% de los varones y en el 10% de mujeres que forman piedras, pero de hecho no parece ser un riesgo independiente en la formación de litos.

Tradicionalmente se ha definido a la *hipercalciuria* como la excreción de calcio igual o mayor a 300 mg/d en hombres y 250 mg/d en mujeres, ingiriendo una dieta con 1000 mg/d. En base a estas definiciones, entre el 20% y el 40% de los enfermos con cálculos de calcio, cursan con hipercalciuria.

La relación entre el metabolismo del *ácido úrico* y la formación de litos de calcio, es por demás intrigante. Algunos autores reportan que la *hiperuricosuria* o sea la excreción de >800 mg/ en hombres y de >750 mg/d en mujeres, es más frecuente en pacientes con cálculos de calcio que en los sujetos normales. A pesar de que el alopurinol reduce la presencia de cálculos de calcio en pacientes con hiperuricosuria, hasta el momento se desconoce el papel del ácido úrico en la formación de ellos.

La *hipercitraturia*, definida como la excreción en 24 hs de menos o igual a 320 mg/d, aumenta el riesgo de litiasis, encontrándose en entre el 5% y el 11% de los que debutan como formadores de piedras.

En conclusión, se requiere de la **súper saturación** (SS) urinaria para la formación de cálculos, ya que es la fuerza desencadenante necesaria para que una sal disuelta dé el paso hacia su fase sólida, de tal manera que la SS con valores inferiores a uno permite que se disuelvan los cristales, y por arriba de uno que se formen. La concentración en que la saturación se alcanza e inicia la cristalización, se denomina *producto de la solubilidad termo dinámica*. Se ha estudiado con gran detenimiento todo el proceso de formación de los cálculos, pero hasta la fecha, a pesar de algunos avances, no se sabe con certeza que es lo que origina la precipitación de los cristales. Los cálculos renales, han acompañado a la especie humana (entre

otras) a lo largo de su historia, y aún no nos cabe la menor duda que la patogénesis de la litiasis renal sigue siendo, para nuestro entendimiento, un proceso bastante complejo, existiendo la posibilidad incluso de que existan mecanismos diferentes de acuerdo al fenotipo del cálculo.

Clínicamente, se reconoce el papel que juegan las infecciones renales, la estasis urinaria, y la inmovilización prolongada. En éstas circunstancias, la mejor profilaxis, además del tratamiento específico de las enfermedades, es seguir la recomendación, que Hipócrates hacía a sus pacientes con cálculos: “Beban mucho (suponemos que agua) para mantener diluida su orina”.

Mención especial merecen los cálculos pelo-caliceales gigantes llamados “cuerno de ciervo” que ocupan toda o parte del aérea de la pelvis y los cálices. Claro, el término describe la forma, no su composición, y aunque pueden estar compuestos de ácido úrico, cistina, oxalato de calcio o fosfato, predominantemente son de fosfato de amonio o una mezcla de éste con carbonato de calcio. En el mundo de los urólogos, se le conoce como los *cálculos de la infección* porque tienen una íntima relación con las infecciones urinarias por las especies productoras de urea *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, y *Staphylococcus*. Ésta lista llama la atención, porque la participación de *Escherichia coli* no ha sido documentada en su formación, a pesar de ser la bacteria más aislada en los casos de uro sepsis. Estos cálculos de la infección se caracterizan por su tamaño y rápido crecimiento, considerándose que sólo se requiere que transcurran de cuatro a seis semanas de la infección para que se formen. Únicamente se originan si se eleva la producción de amonio y del pH urinario, con lo que se disminuye la solubilidad del fosfato. Estas piedras, son típicas de los pacientes con infecciones urinarias de repetición, retención de orina, o portadores de catéteres permanentes o derivaciones urinarias.

Infecciones renales.

Riñones, uréteres, vejiga y uretra forman un verdadero trayecto (*L. tractus*) dentro del cual los agentes microbiológicos patógenos se pueden diseminar sin dificultad. El calificativo *infecciones del trayecto urinario* (ITU) se emplea para describir la respuesta inflamatoria como réplica a la acción bacteriana de cualquiera de las células del urotelio. La mujer, por las características anatómicas del periné femenino, es particularmente propensa a las ITU.

Las bacterias son capaces de llegar por la vía hematógena, proveniente de sitios lejanos como infecciones faríngeas, caries dentales, e infecciones cutáneas como el acné, o de otras localizadas en ganglios como es el caso de la tuberculosis. Sin embargo son mucho más frecuentes las ocasionadas por una infección ascendente ya sea por RVU o por el estancamiento urinario ocasionado por un lito o alguna otra causa. Las bacterias entran por la uretra y de ahí “suben” a la vejiga y la pelvis renal, ocasionando uretritis, cistitis y pelo nefritis. Es una de las principales causas de consulta médica y admisiones hospitalarias, y sus manifestaciones clínicas van desde la bacteriuria asintomática hasta el choque séptico y la falla orgánica múltiple.

El calificativo *pelo nefritis aguda*, indica que se trata de una infección del riñón y la pelvis renal; el diagnóstico es más clínico y de laboratorio que de índole

tisular. La demostración bacteriológica es indispensable, y esto se hace a través del cultivo de una muestra del chorro de la orina tomada **a la mitad** de la micción. De manera tradicional, se considera como positivo al uro cultivo si se identifican 100,000 unidades formadoras de bacterias por ml. *Escherichia coli* es la más aislada (70% a 90%), seguida muy por detrás por *Staphylococcus saprophyticus* y algunos otros como las especies *Klebsiella*, *Citrobacter* y *Proteus mirabilis*. Entre las causas que más predisponen a estas IVU, y que además le pueden agravar, se encuentran diabetes mellitus, vejiga neurogénica, sondas, y obstrucción renal, sin importar la causa.

Las IVU en los niños, obligan a descartar alguna malformación urológica, por lo que deben considerarse seriamente ya que llega a afectar el crecimiento renal, y a detener el desarrollo del menor. Las muestras, de ser necesario, pueden obtenerse por aspiración suprapúbica de la vejiga; todos los menores con este problema deben ser estudiados en profundidad, ya que hasta el 35% obedecen a RVU.

En las embarazadas, las IVU son motivo de preocupación; la pielo nefritis se presenta más en el tercer trimestre y llegan a poner en peligro tanto a la madre como al producto, además siempre existe cierta limitación en los recursos para su manejo, dado el posible daño secundario que pueden ocasionar los antibióticos al feto.

La *pielonefritis enfisematosa* es una complicación de la aguda. En ella penetran al parénquima renal bacterias productoras de gas, en donde ocasionan una infección necrosante de los tejidos tanto renales como perirenales, que son usados como sustrato, con la producción de gas como un producto secundario. En ocasiones los enfermos refieren la expulsión de gas durante la micción (neumaturia). En general afectan a diabéticos y pacientes debilitados, aunque son excepcionales en niños

La *pielonefritis crónica*, se considera una infección recurrente que compromete a la porción superior del trayecto urinario, y la mayoría de las veces se relaciona con RVU y vejiga neurogénica. Puede ocasionar daño grave al riñón y generar IRC. Existe inflamación del parénquima renal y los túbulos renales se alteran considerablemente encontrándose dilatados y atróficos, sin embargo los glomérulos mantienen su función adecuada hasta que la destrucción renal es considerable.

La *pielonefritis focal*, es un flemón (Gr. *phlegmonē*), que como los localizados en otros sitios de la economía, se caracteriza por ser una reacción inflamatoria difusa que se va diseminando, habiéndose también llamado por ello, *celulitis flegmonosa*. En el riñón, el infiltrado leucocitario y el edema se localizan tanto en la médula como la corteza, pero **no** existe licuefacción, ubicándose habitualmente en un solo lóbulo renal, por lo que a similitud a la neumonía lobar, también se la ha calificado como *nefrónia lobar*.

La *pielonefritis xanto* (Gr. *xantos* = amarillo) *granulomatosa*, es una inflamación rara del parénquima renal, coincidente con la obstrucción crónica, infección y destrucción del parénquima lo que resulta en alteraciones de la función renal. Se desconoce su causa, pero se piensa que la respuesta inflamatoria desencadenada por el daño tisular generado por la acción de las bacterias (*Proteus mirabilis*, *E coli*, etc.), ocasiona el depósito de histiocitos repletos de lípidos en el sitio de la infección, en donde estos macrófagos, o células xantomatosas, ocasionan fibrosis, en unión con otras células inflamatorias. Al paso del tiempo, éste proceso granulomatoso va

sustituyendo al parénquima renal normal y al tejido adyacente. El daño se inicia en la pelvis renal y los cálices, extendiéndose paulatinamente hacia el parénquima, al que puede afectar siguiendo un patrón difuso o segmentario, imprimiendo a medida que avanza, su muy característico tinte amarillo. A menudo se confunde con píelo nefritis, tuberculosis, absceso perirenal e incluso carcinoma de células renales (CCR). El manejo es quirúrgico, dirigido a la remoción del área comprometida o en su caso a la nefrectomía y resección del tejido perirenal dañado.

Se llama *pionefrosis* al acúmulo de pus u orina purulenta en la **pelvis** renal, habitualmente como una complicación de píelo nefritis aguda y en ocasiones por la infección de un riñón hidro nefrótico. Casi siempre se asocia a la presencia de litos. A pesar de que la mayoría de los casos son ocasionados por bacterias, también se encuentran hongos de la especie *Candida*. En algunas ocasiones se presenta *pionefrosis enfisematosa*, variedad por demás grave, rápidamente progresiva, en la cual se encuentra, además del material exudado, gas dentro del sistema colector del riñón; la mayoría de los enfermos con este cuadro son diabéticos o han cursado con infecciones urinarias de repetición. Se llega a presentar necrosis renal así como gas en los tejidos perirenales y manifestaciones sistémicas muy graves; la función del riñón también se altera y puede llegar a perderse. Es una urgencia quirúrgica que de primera intención se maneja con drenaje de la pelvis renal además de los antibióticos.

El *absceso cortical* del riñón, resulta de la coalescencia de varias colecciones purulentas que se originan en la **corteza**, por lo que también se denominan carbunco. Se producen habitualmente por contaminación hematógena, y predominan *Staphylococcus aureus* y coliformes; en estas circunstancias, no es extraño que prevalezcan en diabéticos, pacientes caquéticos, y aquellos con estados de inmunodepresión. En ocasiones debe a la infección secundaria de un hematoma renal ocasionado por trauma contuso. El parénquima renal rodea a manera de cápsula a la masa de tejido necrótico. En general los antibióticos no bastan, debiéndose drenar, lo que se suele hacer por vía percutánea.

La *malacoplaquia* (Gr. **Malakos** = blando + **plax** = placa) es una inflamación rara, asociada con las infecciones crónicas por coliformes Gram (-), siendo muy frecuente la *Escherichia coli* (70%-90%). Ésta peculiar inflamación, ocasiona el depósito de unas placas café-amarillentas tanto en la vejiga como en las vías urinarias altas. Se piensa que se origina por un mal funcionamiento de los macrófagos por lo que estos no lisan totalmente a las bacterias que degluten. Estos histiocitos cargados de fragmentos bacterianos y bacterias no digeridas, reciben el nombre de células de von Hansemann (1858-1920), las cuales son grandes, mono nucleadas con abundante citoplasma, con racimos de cuerpos intracitoplasmáticos cargados de hierro y calcio en donde las **bacterias vivas** se encuentran anidadas, a los que se conoce como cuerpos de Michaelis (1875-1949)-Gutmann (1872-) (cuerpos MG) que son por cierto PAS-positivos. En realidad es una enfermedad granulomatosa que afecta de manera importante a la vejiga y secundariamente a otros órganos, sobre todo al riñón el cual se lesiona en el 15% de los casos, predominando en mujeres mayores de 50 años. La mayoría de las veces existe una enfermedad que le predispone como diabetes mellitus, inmunosupresión o alguna

enfermedad debilitante. Afecta al funcionamiento renal, e incluso se describen casos de falla renal aguda aunque claro no es tan fácil responsabilizar de ello a la enfermedad ya que ésta coexiste con otros problemas que también le pueden causar; la deshidratación es uno de ellos y muchos casos mejoran con la rehidratación. La presencia de los cuerpos MG en el tejido renal establece el diagnóstico, y claro le diferencia de la píelo nefritis xanto granulomatosa con la que hay que hacer el diagnóstico diferencial. Actualmente, aparte del estudio convencional de la biopsia, es de utilidad la detección en las muestras del ADN bacteriano por medio de PCR.

La *tuberculosis renal*, es ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*. La infección se adquiere por inhalación, y la exposición inicial ocasiona una lesión primaria, la que cursa con bacilemia silenciosa, que puede dar origen a la diseminación mico bacteriano. En el riñón se llegan a formar *foco latentes*, que pueden, muchos años después, al existir alguna falla en los mecanismos de defensa, ocasionar daño al parénquima, sin embargo sólo el 5% con tuberculosis activa cursa con lesiones cavitarias en los riñones. Rara vez es bilateral y cuando esto sucede habitualmente se da en el marco de tuberculosis miliar. Afecta prioritariamente a sujetos menores de 50 años, e invariablemente se debe sospechar su existencia en cualquier individuo con historia de haber padecido TB. Muchos de los enfermos son asintomáticos, a pesar de tener lesiones serias. Si la vejiga se compromete, la urgencia urinaria obliga al estudio detenido y con frecuencia a un diagnóstico inesperado de TB renal. Sólo el 25% de los casos se presentan con hipofuncionamiento de un riñón. Otros datos además de la cistitis, son la epididimitis que no responde al tratamiento habitual, el endurecimiento de las vesículas seminales al tacto rectal, o un trayecto fistuloso después de una intervención quirúrgica. La enfermedad se demuestra por medio del cultivo y la demostración de *M. tuberculosis*.

De inicio, se pueden detectar pequeñas cavidades en los cálices menores, datos que los radiólogos describen como “con plumas o apollado”; a partir de éste momento, empiezan a desecharse células del pus por la orina. A medida que progresa pasa de los cálices hacia el parénquima renal subyacente, en donde se origina necrosis caseosa y depósitos de calcio (pseudo cálculos). De no ser tratados, se puede formar un absceso tuberculoso. La pelvis y los cálices se estenosan por fibrosis y eso llega a dar origen a pionefrosis tuberculosa la que se localizada en un polo renal. De extenderse, este foco infeccioso, se genera un absceso perirenal, y a medida que pasa el tiempo, el riñón de va volviendo una masa de material caseoso el cual se puede calcificar dando origen al llamado *riñón de cemento*.

El daño tuberculoso al uretero se refleja en fibrosis y de ahí su apariencia rígida, además del engrosamiento de la mucosa y claro la coincidencia de zonas de estenosis. Es muy probable que la TB renal, sea el inicio de la diseminación de la bacteria no sólo a la vejiga, sino en el varón a la próstata, vesículas seminales, epidídimo y testículos, sin embargo en el 11% de ellos, no se identifican lesiones renales por lo que la vía hematógena también juega un papel importante.

La *equinococosis renal*, es sólo el 4% de las manifestaciones clínicas de la infección ocasionada por *Echinococcus granulosus*, que como ya ha sido descrito afecta principalmente al hígado y al pulmón; no debe llamar la atención ésta baja frecuencia ya que las larvas deben escaparse de ambos órganos, antes del llegar a

través de la circulación sistémica a otros sitios de la economía, por lo que es raro que el compromiso renal sea exclusivo, de lo que en realidad suele ser un mal sistémico.

Habitualmente en la localización renal, se encuentra una masa solitaria en la corteza, que tiene tres capas, una periférica de adventicia con un epitelio nuclear conocida como *periquiste*, otra intermedia que es la *membrana laminada* y una interna de epitelio germinal, también llamada *endoquiste*, la que por cierto, es la única parte viva del quiste hidatídico y de donde se origina la membrana laminada y se da albergue a los escólex infecciosos que representan la larva del parásito. En el centro del quiste se encuentran los quistes secundarios, larvas libres y líquido, originando una combinación denominada arena hidatídica. Ocasionalmente se localizan dentro de la pelvis renal y con ello ocasionan obstrucción ureteropiélica. La mayoría de los pacientes con la lesión renal están asintomáticos sobre todo al inicio de la enfermedad porque el crecimiento es lento (1 cm por año), y dado que es una lesión focalizada, rara vez se afecta el funcionamiento renal de manera importante, el único dato clínico exclusivo de la enfermedad es la *hidatiuria*, lo que se da si el quiste comunica con el sistema colector, sin embargo, esto sólo se presenta en entre el 5% y el 18% de los casos. A medida que va creciendo, además del efecto de masa suele ocasionar hematuria y llega a ser tan grande que se puede palpar; además en ocasiones se calcifica y se confunde con un carcinoma de células renales necrosado y claro, calcificado. De romperse, además de la diseminación local por la liberación de las larvas, se genera una reacción anafiláctica grave. Además de los recursos de imagen, el diagnóstico se establece por medio de inmunoelectroforesis.

Los *abscesos perirenales* pueden ocasionarse por la ruptura de un absceso cortical hacia la grasa perirenal y por infección de un hematoma postraumático, presencia de orina (urinoma) que escapa a consecuencia de una lesión renal, o por que llegan bacterias por vía hematógena. Como ya se señaló, la cápsula perirenal le contiene. Cuando la lesión renal se asocia a daño duodenal o del colon, el riesgo de que se presente es mucho mayor. Son relativamente frecuentes en pacientes diabéticos e inmunodeprimidos. En algunas ocasiones llega a ser tan grande que se abomba la zona lumbar, pudiéndose percibir fluctuación por debajo de la piel, de hecho el manejo es el drenaje, lo que a menudo se puede hacer con anestesia local. El hemi diafragma del lado afectado, se encuentra elevado.

Las *infecciones por hongos* son muy raras en pacientes extrahospitalarios, sin embargo se encuentran en sujetos, sobre todo niños, hospitalizados en las llamadas unidades de tercer nivel. La gran mayoría de éstas infecciones se deben *Candida* spp, aunque también se aísla *Apergillus* spp, *Cryptococcus* spp y *Coccidioides* spp. La "*honguria*" puede ser asintomática o manifestarse como septicemia fulminante, y aunque habitualmente los hongos ingresan por vía urinaria, algunos lo hacen a consecuencia de una infección generalizada, existiendo siempre el problema para el clínico, quien debe definir con exactitud si se trata de una infección, que es el resultado de colonización o únicamente es un contaminante. En estos casos, se considera como infección el aislamiento de 100,000 o más colonias en el medio de cultivo. No es raro encontrar "bolas de hongos" hasta en el 35% de los casos, sobre todo entre los niños. Los *bezoares por hongos* llegan a obstruir el sistema colector,

y si no responden al manejo sistémico con anfotericina B o fluconazole, se requiere nefrostomía tanto para drenaje como para irrigación con los medicamentos; en algunas ocasiones deben removerse quirúrgicamente. Ocasionalmente se reportan casos de infarto renal, asociados a candidiasis diseminada.

Trauma renal (TR).

Hasta en el 10% de los casos de trauma abdominal existen lesiones renales, a pesar de la protección que proporciona su colocación anatómica habitual. Entre el 80% y el 90% de todas las lesiones por esta causa, son contusas. Las penetrantes mayoritariamente se deben a instrumentos punzo cortantes o proyectiles de arma de fuego, aunque no son raras las consecutivas a procedimientos como las biopsias, o la colocación percutánea de sondas o angioplastias.

La hematuria es el dato más común (95%), aunque llega a estar ausente en algunas muy graves como las de la unión ureteropélica incluyendo el pedículo. No existe correlación entre lo aparatoso de la hematuria y la gravedad del daño renal.

Las lesiones pueden ser contusiones, hematomas subcapsulares o perirrenales, laceraciones, vasculares, estallamientos y avulsión del hilio, con pérdida de la irrigación y del drenaje urinario.

Lógicamente los riñones anormales en estructura o localización, son más vulnerables al trauma, al igual que son los de los niños en los que la elasticidad torácica los hace particularmente indefensos, a lo que se suma una pared muscular más débil y riñones en proporción un poco más grandes. Los quistes renales predisponen a la ruptura y son causa de hematuria, igualmente lo son los frágiles los riñones hidro nefróticos por obstrucción de la unión ureteropélica.

Entre las complicaciones del TR, se incluyen la extravasación de orina, urinoma, infección del mismo, hemorragia secundaria, absceso perirenal, pseudoaneurismas, hipertensión, fístula arteriovenosa, y complicaciones pulmonares.

La *extravasación de orina* es el contra tiempo mas frecuente de las lesiones graves del parénquima renal (grado IV) o algunas menos agresivas pero que ocasionan daño en la curvatura renal. La mayoría de las veces, se resuelve espontáneamente, siempre y cuando exista buen drenaje urinario. En algunas ocasiones persiste la fuga, y el urinoma crece. A veces, el escape se presenta hasta tres semanas después del trauma y se han documentado casos de su ocurrencia incluso varios años después de la agresión. La mayoría es subcapsular, pero otros están dentro del espacio perirrenal contenidos por la fascia de Gerota (1867-1939). En algunas ocasiones, son tan grandes que se extienden más allá de la cava y la aorta, y hacia abajo siguiendo al compartimiento del ilio-psoas hacia la pelvis, y en ocasiones llega a los tejidos blandos del muslo, pelvis, nalgas escroto y perineo, y más rara vez a través del diafragma o del orificio aórtico, al tórax. Después de un tiempo, se forma una cápsula alrededor de urinoma que se llega a calcificar. Se repite, el manejo inicial y más efectivo es asegurar el drenaje adecuado de la orina producida en el riñón lesionado.

El *absceso perirenal* es raro (menos del 1% de los casos), pero más frecuente entre aquellos ocasionados por heridas penetrantes, sobre todo con las asociadas

a alguna del colon o pancreática y/o que tienen algún segmento isquémico. En ocasiones contienen gas.

La *hipertensión arterial* postraumática se llega a presentar hasta en el 5% de los casos. Es posible que ello se deba a lesiones de la arteria renal o de sus ramas que ocasionan estenosis u oclusión del vaso (riñón de Goldblatt 1891-1977). También se llega a deber al incremento de la presión intrarenal tanto por la presencia de un hematoma intracapsular como de tejido fibroso, que disminuye el flujo sanguíneo (riñón de Page 1901-1989), por último se ha mencionado la posibilidad de que el trauma haya generado una fistula arterio-venosa. Los tres mecanismos tienen en común la disminución del flujo sanguíneo renal lo que estimula la producción de renina.

El riñón de Page (hipertensión secundaria por *compresión del riñón*) puede darse en casos de hematoma ocasionado por trauma, biopsia renal, anticoagulación, vasculitis, hemorragia tumoral, litotripsia extracorpórea, bloqueo simpático y pieloplastia. Además del ya mencionado urinoma, otras lesiones que pueden generar esa constricción renal, son quistes renales, linfocele pararenal, pseudoquiste renal y paraganglioma retroperitoneal. Puede ser bilateral, sobre todo en casos de litotripsia.

La presión externa sobre el riñón, ocasiona isquemia e hipoperfusión, lo que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, con la retención de agua, sal, e hipertensión arterial. Basta incluso, que el engrosamiento capsular sea de unos milímetros para ocasionar la constricción; a veces es suficiente una banda fibrosa para provocar el cuadro de hipertensión. Es sorprendente la mejoría después del drenaje de un hematoma o la capsulectomía removiendo el tejido fibroso perirenal opresor.

Las *lesiones de la arteria renal* son muy peligrosas, no sólo por la lesión intrínseca sino por la gravedad con las que se asocia (72%-100%) con lo que en consecuencia se incrementa el peligro de muerte. Así mismo de acuerdo con las series entre el 67% y 78% de las lesiones de la arteria renal, requieren nefrectomía por la lesión misma o por trombosis. Aunque rara vez se lesiona exclusivamente la vena renal, éstas tienen más posibilidades de ser reparadas, a menos que exista avulsión desde la vena cava.

La *hemorragia secundaria*, es una complicación grave del trauma renal, sobre todo las asociadas a heridas punzo cortantes. Se piensa que esto se debe en muchos casos a un pseudo aneurisma traumático o a una fistula arterio-venosa, aunque puede provenir también de alguna arteria segmentaria. En ocasiones la re hemorragia es tardío (entre 5 y 14 días), y es una consecuencia de la liquefacción de un hematoma que taponó de inicio a la lesión vascular. Ésta hemorragia reactivado se puede dar hacia el sistema colector o el espacio perirenal, y claro puede ser mortal. Entre éstas modalidades, la hemorragia puede aparecer entre 2 y 45 días.

Las *fistulas arterio-venosas* son un problema frecuente después de la biopsia renal, pero no lo es en casos de trauma punzo-cortante. (0%-7%). La mayoría de ellas desaparecen espontáneamente (50%-70%), aunque las postraumáticas son un poco más renuentes y requieren de tratamiento quirúrgico.

Los *pseudoaneurismas*, son una complicación relativamente frecuente en los procedimientos quirúrgicos sobre el parénquima renal. Se han reportado como contratiempo de cirugía percutánea o abierta, biopsias, procedimientos endoscópicos y desde luego trauma punzo cortante y ocasionalmente contuso. Tienden a crecer lentamente, y por erosión, se abren hacia la luz del sistema pielo-caliceal o la grasa perirenal. Se presentan, además de dolor en el flanco afectado, con hematuria franca, masa, sopro abdominal y/o hipotensión.

En algunos casos (3%), la hidro nefrosis es una complicación del trauma renal, y algunos autores sugieren que se debe a la conducta conservadora, no quirúrgica del problema. No es fácil explicar su origen, aunque es probable que la fibrosis perirenal y periureteral, ocluyan a la unión uretero-piélica.

La *fistula renocutánea* es rara a consecuencia de trauma renal.

Neoplasias renales.

La familia *Wnt* es un grupo de proteínas que tiene diversas funciones en la embriogénesis, así como en el destino de las células y en la formación de la mayoría de los órganos; incluyendo su participación en la órgano-génesis renal. La familia *Wnt* controla el desarrollo de la yema ureteral además de servir como factores inductores que regulan la nefrogénesis en las células mesenquimatosas. Por ello no es raro que se les relacione con varias de las enfermedades renales como las lesiones cancerosas, la fibrosis renal, la enfermedad quística e incluso la falla renal aguda, neuropatía diabética y la lesión isquémica.

Es conveniente igualmente, tener en cuenta, que al igual que en otros sitios de la economía, los estudios de imagen disponibles actualmente, permiten detectar a ciertas lesiones tumorales del riñón tan silenciosas clínicamente, que es imposible siquiera imaginarse su existencia, por lo que genéricamente se incluyen dentro del ya multimencionado, amplío y diverso grupo de los *incidentalomas*.

Aunque tradicionalmente la detección de una masa sólida renal, se ha considerado como un carcinoma de células renales (CCR), actualmente se sabe que hasta el 27% resultan ser benignas al estudio de las piezas quirúrgicas, sobre todo si son menores de 2 cm (21.4%). 19.4 % si se encuentran entre 2 y 4 cm, y el 8 % si son de más de cuatro centímetros.

También hay que tener presente que, ni la biopsia percutánea ni la transoperatoria, son tan específicas que permitan, sin error, su diferenciación entre benignas y malignas. En contraste el US, la TAC y la RNM, suelen ser más precisas para hacerlo. La situación, por un lado obliga a la discusión de cada caso entre el cirujano y el encargado de los estudios de imagen, y por otro exige del mismo, informar adecuada y detalladamente al paciente, sobre el posible origen de la lesión.

La mayoría de las masas renales son de naturaleza neoplásica; las inflamatorias, infecciosas y las no neoplásicas son bastante raras. Muchas de las neoplasias renales demuestran las características de las células que les dieron origen, lo que en general explica su compartimiento histológico y clínico biológico. Además pueden ser primarias y metastásicas.

Los *tumores renales en los adultos* se clasifican, basados en su histo génesis e histo patología, en los de células renales, metanéfricos, mesenquimatosos, mixtos

epiteliales-mesenquimatosos y neuroendócrinos. Lógicamente, al igual que en otros sitios, de acuerdo a su comportamiento biológico y las características histopatológicas, se dividen en benignos y malignos. En base a los aspectos radiológicos, se suelen clasificar en sólidos formados por tejido blando y/o grasa, o por ser quísticos.

El CCR es por mucho la masa de tejido blando más frecuente, sin embargo pueden apreciarse como totalmente quísticos o aparecer con algo de grasa macroscópica. Otros tumores de tejidos blandos, pero mucho más raros, son oncocitoma, adenoma metanéfrico, neoplasias mesenquimatosas benignas y malignas además de las neoplasias neuroendócrinas. Las lesiones quísticas agrupan a los quistes incluyendo los hemorrágicos, abscesos, y neoplasias quísticas como el CCR quístico multilobular, el nefroma quístico y el tumor mixto del epitelio y el estroma. Muchos de los angiomiolipomas (AMLs) contienen grasa macroscópica y constituyen la gran mayoría de las tumoraciones en las que se identifica tejido adiposo, aunque en hasta el 4% de ellos, al no poder demostrarse grasa, no se pueden diferenciar de las otras neoplasias renales.

Las masas suelen ser sólidas o quísticas, y en los adultos, las primeras caen dentro de tres categorías: CCR, angiomiolipomas y oncocitomas, siendo más raras el carcinoma de células transicionales, las lesiones metastásicas, linfoma, sarcoma, fibroma, leiomioma, reninoma y carcinoide.

Es extraordinariamente interesante y alentador el hecho de que en el pasado reciente se han hecho grandes avances en el conocimiento sobre las vías moleculares de cada variedad tumoral, lo que a su vez ha permitido el empleo de algunas opciones terapéuticas dirigidas, sobre todo, a los casos avanzados de tumores de células renales. Así mismo luce promisorio el horizonte para el patólogo, quien seguramente en un futuro no muy lejano podrá contar con mejores recursos para poder clasificar con acierto las pequeñas muestras que se obtienen por las biopsias con aguja o los aspirados.

Neoplasias renales benignas.

El *oncocitoma* constituye entre el 3% y el 7% de los tumores sólidos del riñón. Se origina a partir del epitelio tubular a cuyas células también se les conoce como *oncocitos*. Predominan en los varones y la mayoría son asintomáticos siendo casi siempre un diagnóstico incidental. Son lesiones tumorales bien definidas que varía en tamaño, pudiendo llegar hasta 20 cm. Las células son eosinofílicas y granulares sin que se evidencie alguna tendencia a invadir. Se debe diferenciar con el CCR.

Los *adenomas* son tumores benignos y no es raro que sean un hallazgo de autopsia, sin embargo su detección por TAC genera la duda de que se trate de un CCR. Se les ha considerado por algunos como la contra parte benigna del CCR, aunque aún se debate su verdadera naturaleza y potencial. Habitualmente se trata de un nódulo amarillo menor a 3 cm, que se deriva de células clonadas que se asemejan con las células del tubulo contorneado proximal. Desde el punto de vista histológico, histo-químico, de imagen e incluso de inmunotinción es muy difícil diferenciarlo del CCR y varias escuelas les consideran como lesiones premalignas; de hecho se extirpa precisamente porque se presume su potencial maligno. Cada día hay más casos que se encuentra de manera fortuita.

El *angiomiolipoma* (AMLr) es un tumor benigno raro, que debe considerarse como un hamartoma que contiene diversas cantidades de tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos de paredes gruesas. El 80% de ellos son esporádicos, pero el 10% se asocian a esclerosis tuberosa (ET) en la cual típicamente se encuentran nódulos subependimales y astrocitomas de células gigantes pero no AML. Sin embargo el 80% de los pacientes con ET si desarrollan AMLs. Los pacientes en los que coinciden tanto la TS como la AMLs son mucho más jóvenes, encontrándose en ellos lesiones bilaterales, múltiples, sintomáticas y más grandes que las de los casos esporádicos. En algunos de estos tumores, se han encontrado receptores a estrógenos y progesterona, los que son más comunes en mujeres y en ET, y tiene una tendencia a crecer y sangrar durante el embarazo. Los pequeños son asintomáticos y se encuentran por accidente. Los menores de 4 cm son silenciosos clínicamente, mientras que los mayores de 4 cm, sobre todo si presentan microaneurismas, tienen tendencia a hemorragia extracapsular espontáneo, lo que sucede en el 10% de los pacientes; la hemorragia puede ser masiva hacia el retroperitoneo, generando lo que se conoce con el nombre de síndrome de Wunderlich (1815-1877). Las lesiones mayores de 4 cm deben ser embolizadas, debiéndose vigilar de cerca.

El *leiomioma* es un tumor raro, benigno, que se origina a partir del músculo liso. Pueden ser periféricos originándose en la cápsula renal, o ser centrales localizados en la zona para pélvica. Son más comunes entre mujeres que se encuentran entre la segunda y quinta década de la vida. La mayoría son asintomáticos y también se detectan por accidente. Desde el punto de vista de los estudios de imagen, tienen una apariencia variable, llegando a ser totalmente sólidos, mixtos (sólido-quístico) o francamente quísticos, y a pesar de estar bien definidos, no se les puede diferenciar con facilidad de CCR. El US les revela como lesiones hipocóicas. Las lesiones periféricas pueden crecer hacia el retroperitoneo, y con ello se confunden con los sarcomas primarios retroperitoneales. Las lesiones centrales producen un efecto de masa sobre los sistemas colectores y la vasculatura renal. Los leiomiomas renales en los angiogramas se aprecian avasculares o hipovasculares.

Los *hemangiomas* son malformaciones vasculares raras, y benignas a las que también se les conoce como *displasia angiomatosa*. Habitualmente se hace la diferenciación entre las formas capilar (espacios pequeños) y cavernosa (espacios grandes). En el riñón la lesión se puede encontrar en la lámina propia de la de la pelvis renal (48.7%), en una pirámide (42.1%) y en la corteza (9.2%). La mayoría son unilaterales y no parecen tener predilección sexual, encontrándose en pacientes cuyas edades van desde los cuatro años hasta los 70 años, aunque parecen ser más frecuentes entre los 30 y los 40 años. Tienden a ser relativamente pequeños, con un diámetro que va de uno a dos cm aunque en ocasiones son tan grandes que se pueden palpar. Los pacientes suelen estar asintomáticos, sin embargo el signo más común es la hematuria, la cual habitualmente es microscópica, pero llega a ser tan masiva, que, de no tratarse oportunamente, es mortal. Es posible que el sagrado se origine a consecuencia de la trombosis de la lesión, infarto o al crecimiento de nuevos vasos después de haberse erosionado el urotelio. Las lesiones grandes llegan a desplazar a los vasos renales y a los sistemas colectores. La angiografía

suele revelar una masa hipo o hipervascular. La mayoría de las veces el diagnóstico sólo se efectúa después de extirpar la lesión.

Los *tumores del aparato yuxtglomerular*, ya que producen renina, también son conocidos como *reninomas*. Habitualmente son benignos y se originan en las arteriolas aferentes de los glomérulos. Son dos veces más comunes en mujeres que en hombres. Se deben sospechar en cualquier joven con hipertensión, sobre todo si se identifica una masa renal, con niveles elevados de renina e hipokalemia; en ocasiones la hipertensión se presenta en paroxismos. Suelen ser hiper o hipocoicos con el US y son hipovasculares en la angiografía, en la cual las arterias renales son normales, el diámetro promedio de la lesión es de 2.4 cm Microscópicamente se caracterizan por la presencia de células epiteliales poliédricas, con núcleo vesicular y citoplasma granular abundante. Muchas de las células contienen gránulos citoplasmáticos, los que se tiñen de rosado brillante con la tinción ácida periódica de Schiff, y azules con la tinción de Bowie, que es la característica de los gránulos de renina, los que también son resistentes a digestión por diastasa. Se encuentran alrededor de sinusoides vasculares, y con algunos vasos de paredes gruesas. No hay que olvidar que a pesar que existe en estos tumores una elevación constante de la actividad plasmática de la renina, el hallazgo no es específico ya que también suele darse en casos de estenosis de la arteria y de lesión del parénquima renal, por lo que todos se deben considerar en el diagnóstico diferencial.

Los *hemangiopericitomas renales* son raros. Se originan de los pericitos de Zimmerman (1861-1935), considerándose que tienen cierto potencial maligno. Lógicamente son perivasculares, y se localizan con mucho más frecuencia en el los vasos de las extremidades, pelvis, cabeza y cuello, meninges y retroperitoneo, aceptándose que constituyen el 2.5% del conjunto de los sarcomas de tejidos blandos. Se le define como un tumor tisular blando de origen vascular y normalmente, está alrededor de capilares y venulas poscapilares; como ya se dijo en el riñón, son muy raros. La edad promedio al diagnóstico es de 40.3 años lo que sugiere cierta predilección, a diferencia de los CCR, por pacientes jóvenes; para fines prácticos, no hay diferencia entre los sexos. La mayoría de los lesiones son pequeñas, bien circunscritas, discretamente encapsuladas y pueden tener un patrón hiper o hipovascular, excepcionalmente se les localiza en la pelvis renal. En algunas ocasiones se refiere hipoglicemia relacionada a un posible exceso del metabolismo de la glucosa dentro del tumor. Así mismo es factible que cursen con hipertensión arterial, quizá por la producción de algo de renina, ya que ésta mejora después del manejo quirúrgico. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el angio sarcoma renal, la variante sarcomatosa del CCR y el sarcoma sinovial. Aunque se consideran como benignos, es difícil predecir su comportamiento desde el punto de vista histológico, habiéndose comunicado casos de metástasis pulmonares. Existen algunos ejemplos de implantes secundarios de hemangiopericitomas primarios, localizados en otras partes de la economía, los que se asientan al mismo tiempo en ambos riñones.

Los *tumores mixtos* compuestos de tejido epitelial y del estroma, son únicos por la coexistencia de ambos, y se presentan como un quiste mezclado con componentes sólidos y distintos patrones de celularidad y crecimiento. Se dan en sujetos

alrededor de los 55 años de edad y la mayoría son mujeres en la perimenopausia para la que toman anticonceptivos orales o que cursan con hiperestrogenismo. El tamaño promedio es de 6.8 cm y como se dijo son *bifásicos*, al estar compuestos de tejido epitelial y del estroma, los quistes están cubiertos de un epitelio con células planas, cuboidales bajas o como *clavo de herradura*, y los septos son delgados con celularidad variable, que va desde un estroma hialinizado hasta el hiper celular llamado de tipo ovárico. Por medio de tinciones inmunohistoquímicas, se detectan receptores de estrógenos y progesterona lo que sugiere el papel de la influencia hormonal en su aparición. Pueden., llegar a ser bilaterales y a asociarse a CCR. Se resuelven con la extirpación simple, ya que la mayoría son benignos, sin embargo, se han encontrado algunas formas malignas con tejido de células cuboidales pequeñas que forman capas sólidas vascularizadas con signos de poca cohesión, dando origen a un patrón en mosaico; el tejido maligno se presenta con células de núcleo grande con condensaciones de cromatina alrededor de la membrana nuclear y nucleolos prominentes.

Neoplasias renales malignas.

Constituyen cerca del 3% de los casos de cáncer, aumentado el número en promedio un 2% por año, en lo que seguramente influye la mejoría en las técnicas de imagen y su disponibilidad para más grupos de población.

La mayoría se originan del parénquima renal por lo que se llaman tumores de células renales, corticales o parenquimatosos. En menor proporción se originan del urotelio de los túbulos colectores (carcinoma urotelial o de células transicionales), e igualmente los hay de naturaleza mesenquimatosos. Al igual que en otros sitios, las metástasis a los riñones, no son excepción, y deben entrar dentro del diagnóstico diferencial de éstas tumoraciones.

También existe un subgrupo por demás importante, de síndromes de cáncer renal *familiar* y *hereditario*, sugiriéndose por algunos grupos que entre el 3% y el 5% de los portadores de neoplasia maligna del riñón, tienen esos antecedentes. Éstas lesiones se comportan con características autosómicas dominantes, presentándose a edad temprana (entre la tercera y la quinta década de la vida) con tendencia a ser multifocales y bilaterales.

El CCR se clasifica histológicamente en tumores de células claras (70%), papilares (10%-15%) los que su vez se subclasifican en tipo 1 y en tipo 2, cromóforos (5%), y de los túbulos colectores (<1%).

El de células claras y los papilares se originan del epitelio de los túbulos proximales. Los cromóforos lo hacen en las células de tubulo distal. Los más raros, y por cierto los más agresivos, provienen del epitelio de los túbulos colectores, y el subtipo medular, es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad de células falciformes.

Parece haber más frecuencia CCR entre aquellos con enfermedad quística renal adquirida, predominando en éste caso el de células claras, seguido del tipo papilar, que en ésta asociación, es más frecuente que en la población general.

Entre los casos familiares o hereditarios, la variedad predominante en el síndrome de Von Hippel-Lindau es el CCR de células claras, mientras que en

el de Birt-Hogg-Dubé lo es el cromóforo. También está el papilar tipo 1 que es independiente y el leiomioma hereditario asociado al tipo papilar 2. El oncocitoma familiar es “solitario” y el carcinoma medular se asocia, como se señaló, a las células falciformes.

En relación a la presentación clínica, el 20 % lo hace como síndrome para neoplásico en el que se incluye anemia, fiebre, hipertensión, hipercalcemia y disfunción hepática. También se puede asociar al síndrome de Stauffer estando elevadas la fosfatasa alcalina, la velocidad de eritro sedimentación, α -2-globulina, γ -glutamil transferasa, así como trombocitosis, hepato esplenomegalia, y prolongación del tiempo de protrombina. El síndrome es inducido por la respuesta inflamatoria al tumor renal, desapareciendo en cuanto éste se remueve. El 2% de los enfermos por el compromiso de la vena renal de ese lado, se presenta con varicocele izquierdo, y sólo el 10% de los enfermos manifiestan la triada característica de hematuria, dolor y masa abdominal. Otros más se presentan con signos y síntomas de metástasis como dolor óseo, adenopatía, síntomas pulmonares e incluso neurológicos, y en ocasiones sólo fiebre, anemia, varicocele y pérdida de peso.

Cerca del 15% de los CCR son de naturaleza quística lo que podría deberse a la necrosis del tumor, o de inicio representar una variedad quística de la neoplasia. En ellos predominan las células renales claras, y los que tienen necrosis extendida son mucho más agresivos, en comparación con el CCR lobular multiquístico, que constituye el 3% de estas neoplasias y tiene un comportamiento más bondadoso.

La sobrevida de los casos de CCR depende del estadio en el que se hace el diagnóstico, el tipo de tumor y el grado. Así, a cinco años en los estadios TNM I, II, III, IV, es del 91%, 74%, 67% y 32 % respectivamente, aunque la presencia de un componente sarcomatoso tiene muy mal pronóstico.

Los *tumores malignos de las células uro-epiteliales* (TMCUP) de la pelvis renal, constituyen el 5% de las neoplasias del trayecto urinario. El 90% de ellos son carcinomas de células transicionales (CCT), 5% son carcinomas de células escamosas (CCE) y menos del 1% son adenocarcinomas (AC). A menudo son multifocales y se presentan con lesiones sincrónicas o meta crónicas.

El *carcinoma de las células transicionales* (CCT) de la pelvis renal comparte las mismas características epidemiológicas que los del uréter y la vejiga. Entre los factores de riesgo se incluyen la exposición a los químicos en las industrias petrolera, del hule y de las anilinas, así como el abuso de los analgésicos e inflamaciones crónicas. Los CCT son a su vez una manifestación extracolónica de del cáncer colo rectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). La edad promedio de presentación son los 68 años y predomina en varones. La manifestación clínica más evidente es la hematuria indolora. Se describen tres variedades morfológicas entre las que se incluyen una masa intraluminal focal, el engrosamiento intramural con estrechez de la luz y una masa infiltrante en el seno renal.

El *carcinoma de células escamosas* es el segundo tumor maligno uro epitelial del sistema colector del riñón. La irritación crónica del urotelio desencadena metaplasia columnar o escamosa en éste epitelio de transición. No existe duda que en la génesis del adenocarcinoma y del CCE en éste segmento del drenaje urinario, interviene la acción inflamatoria predisponente de un cálculo impactado

en la pelvis así como la hidronefrosis secundaria al mismo. El CCE es mucho más agresivo que el de células claras, y se manifiesta como una masa infiltrante que compromete al sistema colector y a la grasa, así como el seno y el parénquima del riñón. En ocasiones, es imposible establecer la diferencia entre la pielonefritis xantogranulomatosa y el CCE, por medio de los recursos de imagen.

Se encuentran *metástasis renales* en entre el 7% y el 13% de los casos de autopsia; lógicamente para su identificación, también son muy útiles los recursos de imagen contemporáneos, a grado tal que actualmente éstas se consideran tres veces más frecuentes que los tumores primarios del riñón; la mayoría de ellas son silenciosas. Los primarios que dan reiteradamente siembras renales son los de pulmón, mama, aparato gastro intestinal y melanomas, sin olvidar al riñón contra lateral. Habitualmente se presentan como masas renales múltiples y bilaterales, aunque también suelen hacerlo como una tumoración aislada. Alguna son lesiones focales bien definidas y otras son infiltrantes. Lógicamente en aquellos con lesiones primarias extrarenales, el diagnóstico diferencial de éstas metástasis se debe hacer con tumores renales primarios, los que pueden ser sincrónicos con el otro cáncer.

El *linfoma renal* suele ser secundario a la diseminación hematogena o a la extensión por contigüidad de la enfermedad en los ganglios retroperitoneales (*transcapsular*). Los primarios son muy raros ya que los riñones *no contienen* tejido linfoide. El linfoma no Hodgkin de células B es el que más afecta al tejido renal y las lesiones suelen ser masas uní o bilaterales y múltiples. También suelen ser tumores perirenales e incluso existe una forma infiltrante difusa en la cual el linfoma prolifera dentro del intersticio del parénquima renal, lo que resulta en una gran masa renal que conserva la forma característica del riñón. Se pueden complicar con hemorragia súbita, cambios quísticos y calcificaciones, aunque esto no sucede con mucha frecuencia.

Insuficiencia renal.

Las definiciones en general se deben basar en el caso de las funciones de un órgano, en relación al comportamiento fisiológico del mismo. En consecuencia cuando por una “*disminución cualitativa o cuantitativa del funcionamiento del mismo*” este no cumple con su cometido, se considera que está en ***insuficiencia***.

Éste calificativo, se debe basar desde luego en conceptos que sean admitidos universalmente y estén apoyados en criterios fisiológicos, comportamiento clínico, respuesta al tratamiento, características histopatológicas y pronóstico. Lógicamente, el parámetro de referencia es lo que el órgano realiza.

En caso del riñón, la lista de sus funciones es enorme, sin embargo muchas de ellas, se comparten con otros órganos, así por ejemplo el control ácido-base, lo hace con el pulmón o a través de interacciones neurohormonales como sucede con los ejes hormonales *renina-angiotensina-aldosterona* o *vitamina D-calcio-calcitonina-hormona paratiroidea*. Así mismo, el riñón puede fallar en otras actividades como la producción de eritropoyetina y claro las valoradas clínicamente de manera rutinaria como son la excreción de productos de deshecho del metabolismo del nitrógeno solubles en el agua (invariablemente se mide urea y creatinina séricas) y desde luego la producción de orina. Es claro que existen otras responsabilidades fisiológicas,

muy propias y exclusivas del riñón, pero que, para fines prácticos *nunca se evalúan*, como son la excreción de péptidos pequeños, el metabolismo tubular y la producción hormonal. En consecuencia, si bien el riñón puede fallar en varias de sus atribuciones, como son por ejemplo la producción de eritropoyetina, *antes* que se disminuya la velocidad de filtración glomerular (VFG), el clínico no la detecta porque esta casi nunca se mide, y no se considera como algo que valga la pena evaluar para hacer el diagnóstico, otras al no generar mayor compromiso funcional simplemente no se buscan, ya que su ausencia es compensada por otros órganos.

Se repite, las únicas funciones exclusivas del riñón que se miden rutinariamente son los niveles de urea y creatinina, además del volumen urinario.

La falla en el funcionamiento de la masa renal, puede ser de aparición súbita considerándose como aguda, o bien progresar al paso del tiempo, como consecuencia de una lesión específica no reversible, y que por lo tanto ocasiona un problema de índole crónico.

Disfunción renal aguda.

Hasta la fecha, no existe una definición aceptada universalmente para ésta disfunción. Se han acuñado a lo largo de los años, adjetivos como Falla Renal Aguda (FRA), Insuficiencia Renal Aguda (IRA), Lesión Renal Aguda (LRA) y deterioro renal.

Actualmente, después de la conferencia de Ámsterdam en 2005, el grupo denominado Red de Lesión Renal Aguda, determinó que la LRA es una reducción aguda (en 48 horas) de la función renal, la cual actualmente se define como el incremento absoluto en los niveles séricos de creatinina ya sea de ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) o un aumento porcentual de $\geq 50\%$ (1.5 veces desde el nivel de base), o una reducción en la producción de orina (oliguria documentada de < 0.5 ml/kg/hrs por $6 >$ hrs), todo ello en el contexto de la presentación clínica y, cuando sea aplicable, después de la administración adecuada de líquidos.

Es muy posible que en el futuro, el diagnóstico de LRA se base más en bio marcadores de daño celular y no en la mera dependencia en los niveles de creatinina y cantidad de orina. La mayoría de las lesiones renales agudas, son inflamatorias, isquémicas o de origen tóxico, y la falla renal se caracteriza por la presencia de una caída en la velocidad de filtración glomerular (VFG) que se mide básicamente por los niveles de nitrógeno de la urea y creatinina en sangre.

La LRA es una complicación bastante frecuente que afecta a entre el 2% y 7% de los pacientes hospitalizados y a más del 35% de aquellos considerados en estado crítico.

Las consecuencias fisiológicas de la disfunción renal pueden ser directas e indirectas.

Las *consecuencias directas* de la LRA, se relacionan con la disminución en la producción de eritropoyetina y la retención de los compuestos que normalmente excreta el riñón. Estos compuestos pueden ser inorgánicos (agua y electrolitos) u orgánicos. Otras resultan del mismo tratamiento, con los medicamentos que se emplean para tratar las enfermedades concomitantes, y en su caso desencadenantes de la propia disfunción renal.

En condiciones normales, con presiones de perfusión de hasta 60 mm Hg. se mantiene un buen flujo sanguíneo renal (FSR) y una adecuada velocidad de filtración glomerular (VFG), mediando en ello la interacción de algunos mecanismos fisiológicos complejos, que permiten que ambos se mantengan.

La LRA de manera gruesa se puede dividir prerenal, posrenal e intrínseca.

La *LRA prerenal* también conocida como *azoemia* (Fr. **A** + Gr. *zōē* = vida) *prerenal*, es un respuesta funcional a la hipoperfusión renal, lo que disminuye la velocidad de filtración glomerular (VFG) y genera avidez por sodio, **sin** asociarse a daño estructural. Éste es un cuadro de azoemia (uremia), que de tratarse adecuadamente, logra la restitución de la función renal. Se le debe dar la importancia del caso, ya que de no detectarse ésta señal de alarma y eliminar la causa de la hipoperfusión, existe el riesgo directo de pasar a la siguiente fase con daño estructural intrínseco, que podría ser irreversible

La azoemia prerenal es una extensión de la respuesta normal a la pérdida de volumen, ya sea efectiva (hemorragia, diarrea, etc.), por disminución del volumen arterial efectivo (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, sepsis) o por vaso constricción intrarenal (hipercalcemia, síndrome hepato renal, AINES, etc.).

La respuesta fisiológica a la disminución de la perfusión renal o la pérdida de un volumen arterial eficiente, se caracteriza por la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina. Los niveles elevados de angiotensina II ocasionan vasoconstricción de la arteriola posglomerular (eferente), y si bien es cierto que la angiotensina II también actúa sobre la arteriola aferente, éste efecto vaso constrictor se neutraliza con la acción vaso dilatadora de las prostaglandinas. Lógicamente, el vaso constricción eferente hace que la presión capilar intraglomerular se mantenga muy cerca de lo normal, y en consecuencia se sostenga una buena VFG. A su vez, los cambios hemodinámicos, el aumento de la angiotensina II, y la activación del sistema simpático, incrementan la reabsorción de agua y sodio a nivel del túbulo proximal. También se ve estimulada la secreción de aldosterona y la HAD (vasopresina), lo que incrementa la reabsorción de sodio, urea y agua a nivel de los segmentos distales del nefrón. En resumen, la respuesta fisiológica a la hipoperfusión renal moderada, se caracteriza por el sostenimiento de la VFG y la producción de orina concentrada con poco sodio.

La *LRA posrenal*, se genera por la obstrucción de los sistemas colectores de orina. Ésta puede ser baja (uretra, vejiga) o alta (uréteres, pelvis renal). Es evidente que para causar la LRA, el daño debe ser bilateral, afectar al único riñón que funciona o que el paciente solo tenga uno. La obstrucción puede ser total o parcial. La primera se caracteriza por anuria, la segunda podría ser asintomática o manifestarse por algunas alteraciones del vaciamiento vesical, alternándose periodos de oliguria con otros de poliuria. También suele referirse hematuria, además de manifestaciones clínicas renales.

LRA intrínseca.

Se clasifica de acuerdo al componente estructural del riñón afectado inicialmente por la agresión. Habitualmente se divide en lesiones agudas

glomerulares, intersticiales y tubulares. Lógicamente, ésta clasificación no es suficiente para incluir a todas las categorías, por lo que es conveniente incluir otras dos, una relacionada con las enfermedades vasculares agudas y otra asociada a la obstrucción tubular. En contraste con las LRA pre y posrenales, en la intrínseca el daño afecta directamente a la estructura renal, por lo que si el tratamiento es exitoso, habrá que esperar un tiempo relativamente prolongado para que se repare el daño tisular y se recupere la función.

La *necrosis tubular aguda* (NTA) es la causa más común de LRA intrínseca. Es desencadenada por problemas isquémicos o nefrotóxicos, aunque en general es multifactorial ya que se tiende a presentar en el universo de una enfermedad sistémica con sepsis, hipotensión y la administración de medicamentos nefrotóxicos. El comportamiento clínico, es variable, aunque típicamente existe de inicio una fase oligúrica dentro de las primeras 24 hs consecutivas a la agresión, la que se puede prolongar de entre una a tres semanas, seguida de una fase diurética que se caracteriza por el incremento del volumen urinario, que en general es indicativo de mejoría; sin embargo, algunos pacientes no presentan oliguria.

En el sedimento urinario se encuentran muchas células epiteliales y cilindros granulares que se describen como de “lodo café”. Habitualmente, aunque no siempre, la reabsorción tubular de sodio está comprometida, de tal manera que ésta es mayor de 40 mmol/L, con una excreción fraccionada de sodio por arriba de 3%.

La mortalidad de la NTA es alta llegando a ser del 50% al 70%, y claro, aunque en ello suele influir la gravedad de las patologías asociadas, la realidad es que se trata de una lesión seria que por si misma tiene un factor de riesgo mortal bastante elevado. La mayoría de los pacientes que sobre viven a la lesión, recuperan su función renal, pero algunos no lo logran del todo.

En la *NTA por isquemia*, la azoemia y la disminución de la irrigación de índole prerenal, representan dos extremos del espectro de la respuesta del riñón a la hipoperfusión. En la primera la hipoperfusión ocasiona alteraciones funcionales que se resuelven en cuanto se restituye la perfusión del riñón. Cuando la hipoperfusión es más grave y sobre todo prolongada, debido a la isquemia, se entra a una fase de daño celular, y en consecuencia la disfunción persiste a pesar de que se haya corregido la alteración hemodinámica que dio origen a la trastorno en la perfusión.

Las células epiteliales tubulares se necrosan y existe evidencia de apoptosis. Además de ello, actualmente sabemos que la lesión isquémica después de la reperfusión no sólo afecta al epitelio tubular, sino que también existe daño del endotelio vascular, con activación de las células inflamatorias y de los mediadores humorales respectivos. Ésta va seguida de una fase de mantenimiento, en la cual las células epiteliales y endoteliales se reparan y vuelven a diferenciarse para que finalmente se termine con el re establecimiento de la función renal.

Histológicamente, existe borramiento y pérdida del borde ciliar de las células tubulares proximales, con zonas desnudas de la membrana basal que permiten el escape del filtrado glomerular, dilatación de los túbulos proximales, formación de cilindros (moldes de las túbulos) de restos celulares en el túbulo distal, a los que por cierto bloquean, y áreas de regeneración celular en las fases de re establecimiento.

La existencia de lesiones previas como enfermedad renal crónica, aterosclerosis, diabetes mellitus y problemas nutricionales, son factores de riesgo para el desarrollo de la NTA isquémica, sumándose en el área quirúrgica procedimientos para corregir aneurismas de la aorta e ictericia obstructiva, así como los que se requieren para reparar patologías del corazón.

La NTA isquémica, puede darse incluso cuando no exista hipotensión evidente, si el mecanismo de autorregulación se encuentra comprometido; esto sucede más en pacientes ancianos portadores de aterosclerosis, hipertensión arterial, enfermedad reno vascular o enfermedad renal crónica preexistente. De lado contrario se encuentran los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los cuales tienen menos riesgo de sufrir daño, ya que, a pesar de que presenten hipotensión, se encuentran protegidos contra la hipotensión sistémica, por el reflejo cardio-renal que reduce el tono simpático renal, y al aumento la secreción de péptido natriourético.

La *NTA nefrotóxica* puede ser originada por toxinas endógenas o exógenas. En los casos de hemólisis masiva intravascular y de rabiomiolisis, la NTA nefrotóxica, se debe a la acción deletérea de los pigmentos *Hem* endógenos de la hemoglobina y la mioglobina respectivamente. Entre las toxinas exógenas, se incluyen actualmente antibióticos como los amino glucósidos y amfotericina B, medios de contraste radiológico, agentes quimioterapéuticos (cisplatino e ifosfamida), y algunos analgésicos como el acetaminofen.

NTA asociada a la sepsis, originalmente se había considerado como isquémica, sin embargo actualmente se piensa que independientemente de su patogénesis, la endotoxemia es más importante en ello. Es un hecho que con la presencia de neutrófilos, se produce NTA en casos de hipotensión moderada, lo que normalmente no sería suficiente para ocasionar daño renal. Así mismo sin negar del todo la participación de la hipotensión del choque séptico, debe considerarse a la activación de los mediadores de la inflamación y al daño endotelial microvascular, como un factor determinante e independiente de éste tipo de deterioro.

La *nefritis aguda intersticial* (NIA), es una LAR, que se ocasiona por la infiltración linfocitaria del intersticio. A pesar de que clásicamente se ha descrito como la triada fiebre-salpullido-eosinofilia, esto en realidad sólo se encuentra en entre el 10% y el 30% de los casos que cursan con NIA. Hoy en día, la mayoría de los casos se asocian a el consumo de AINES y antibióticos, sin embargo en sujetos susceptibles, cualquier medicamento puede desencadenarla y no está en relación a la dosis del producto, sino a la idiosincrasia (Gr. *idios* = de uno + Gr. *synkrasis* = mezcla) del paciente. También se relaciona a algunos casos de infección, cáncer y enfermedades sistémicas, existiendo un número importante de cuadros idiopáticos.

En estos casos se detecta piuria estéril con cilindros de leucocitos, proteinuria (menos importante que en los casos nefróticos), hematuria y *eosinofiluria* la cual por cierto aunque no es específica a NAI, si se relaciona con un elevado valor negativo de predicción. La prueba estándar para el diagnóstico es la biopsia, sin embargo se emplea poco, basándose el diagnóstico en el cuadro clínico, hallazgos de laboratorio y los antecedentes. De no suspenderse el agente causal, se puede llegar a generar daño crónico, como es el caso de la atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

La *glomerulonefritis aguda* (GNA), en una LAR rápidamente progresiva que lógicamente afecta al glomérulo, y se caracteriza por el deterioro progresivo de la función renal, el que se da en días o semanas. El prototipo de la lesión es la GNA posestreptocócica, aunque también se suele dar en endocarditis, u otras infecciones, como una manifestación de una enfermedad autoinmune sistémica, o de vasculitis sistémica, aunque en ocasiones es sólo una enfermedad renal idiopática limitada.

El daño típico asociado a la GNA, afecta a la membrana basal del glomérulo y existe hemorragia glomerular. Un dato patognomónico de la enfermedad, es la detección microscópica de eritrocitos dismórficos y de cilindros hemáticos en el sedimento urinario. Otros hallazgos que pueden ayudar o por lo menos hacer que se sospeche el padecimiento, es la presencia de anticuerpos antiestreptococo, antinucleares, antineutrófilos citoplasmáticos y antimembrana basal glomerular, sin embargo se requiere de la biopsia para confirmar el diagnóstico, y en ella se encuentran lesiones proliferativas del glomérulo, asociadas a los cambios en media luna que son muy característicos.

Los *síndromes vasculares agudos*, son LRAs asociadas a síndromes vasculares de aparición súbita, los que se pueden catalogar en de grandes o de pequeños vasos.

Entre las enfermedades de grandes vasos, se incluye el trombo embolismo renal, la disección de la arteria renal y la trombosis de la vena renal. El común denominador en ellos es el infarto renal, que se presenta con dolor súbito en la región lumbar y el flanco, hematuria y niveles elevados de deshidrogenasa láctica. Al igual que en las enfermedades obstructivas del riñón, el compromiso renal debe ser bilateral, ya que un accidente unilateral de ésta naturaleza no ocasiona LRA, a menos que afecte a un riñón único funcionante.

Son más comunes en las enfermedades de los vasos pequeños, y habitualmente se genera por fragmentos de ateroma que ocasionan embolismo, al impactarse en el lecho vascular distal del riñón. De hecho, la enfermedad ateroembólica, ocasionada por la embolización de cristales de colesterol que se desprenden de placas ateromatosas, debe ser considerado como una alteración sistémica ya que puede afectar además de a ambos riñones, a la piel, músculos, aparato digestivo, hígado y SNC.

En el riñón, los émbolos de ateroma, se enclavan en las arterias pequeñas y las arteriolas en donde en realidad no son obstructivos, pero si capaces de generar una reacción inflamatoria intensa que finalmente acaba por estrechar y después obliterar la luz vascular. A pesar de que el curso clínico de la enfermedad ateroembólica renal es muy variable, ya que va desde la LRA, hasta la enfermedad muy lentamente progresiva que termina en enfermedad renal crónica, la mayoría de las veces el curso clínico es de una lesión renal subaguda, con un deterioro de la función renal casi imperceptible, pero continuo, que se va dando a los largo de algunos días e incluso de varias semanas. Aunque la embolia se da espontáneamente, siempre se debe temer como una complicación de los estudios angiográficos de la aorta, debiéndose diferenciar entre ésta complicación y la resultante de la intolerancia al medio de contraste ya mencionado con anterioridad y que generalmente se presenta entre las primeras 24 a 36 horas de su administración, se soluciona en entre tres y

cinco días, y no se asocia a manifestaciones sistémicas; en cambio en la enfermedad aterotrombótica, el inicio es más retardado, el curso es más lento y se asocia a compromiso cutáneo y sistémico. La piel *avisa* sin duda del problema ya que se presenta isquemia en los dedos y *livedo reticularis*. Existe eosinofilia, proteinuria (a veces en niveles nefróticos). Se trata sin duda de un padecimiento complejo, en cuyo tratamiento **no** se recomienda el empleo de anticoagulantes ya que ello puede acelerar la embolización de las placas de ateroma.

También se han descrito obstrucciones de las venas renales por lesiones tumorales, sobre todo en el contexto del carcinoma de células renales, sin embargo también se ha asociado a TW, carcinoma transicional de la pelvis renal, y al angio lipoma benigno. Igualmente se han descrito casos anecdóticos de obstrucciones por metástasis provenientes de tumores distales, incluso de melanoma.

La *obstrucción intratubular* ocasionada por la precipitación de proteínas o cristales, también suele ser causa de LRA. La obstrucción tubular ocasionada por la precipitación de cadenas ligeras monoclonales subraya el desarrollo de la neuropatía por cilindros en el mieloma múltiple. La precipitación intratubular de cristales se da en diferentes problemas clínicos, como por ejemplo la precipitación de los de oxalato de calcio en quienes ingieren etilén glicol, lo que se caracteriza por la *crystaluria* abundante. En el *síndrome de lisis tumoral* la hiperuricemia ocasiona la precipitación de cristales de ácido úrico, los que también se detectan en el sedimento urinario. Un mecanismo idéntico sucede en la LRA relacionada con la administración de aciclovir, indinavir y metotrexate, en la cual el mecanismo desencadenante es la precipitación intratubular de esos medicamentos.

Enfermedad glomerular (EG).

*“Sobre las gotas del mar
danza el buque cargado de estrellas
y de nombres.*

Todos los nombres sobran ya” Pellicer C. (1897-1977)

Tradicionalmente, con la finalidad de agrupar a las enfermedades de los glomérulos en grupos histopatológicos que cursan con cuadros clínicos semejantes, se ha recurrido a denominarlas, más que por su etiología, por sus apariencias histológicas bajo el microscopio de luz, lo que ha generado una serie de nombres *esotéricos* tales como *membranosa* o *glomerulonefritis membrano-proliferativa* para describir al engrosamiento de la membrana basal del glomérulo. Otro más que se ha empleado es el término *difusa* para describir el compromiso de la mayoría de los glomérulos, en contraste con *focal* o *segmentaria* que se refiere a la afectación de sólo algunos de ellos. *Proliferativa*, se emplea para describir la respuesta inflamatoria hipercelular que comprende la infiltración de leucocitos y la proliferación de células glomerulares intrínsecas. *Esclerosis* es el calificativo empleado para describir un proceso degenerativo en el cual las estructuras normales, son reemplazadas por acúmulos de tejido cicatrizal. Aunque compleja la clasificación, el calificativo en cada una de ellas tiene cierta utilidad, como es el caso de la glomerulonefritis posestreptocócica en la cual los síntomas son agudos,

con hematuria macroscópica y disminución de la VFG secundarias a la inflamación activa de la mayoría de los glomerulos, en contraste por ejemplo con la nefropatía por IgA en la cual se encuentra una inflamación menos intensa, proliferativa, pero focal, la cual puede pasar casi desapercibida clínicamente y con función renal normal.

Clínicamente, el *síndrome nefrótico* (SN) se hace evidente por edema o anasarca de inicio súbito. En el examen de orina, que invariablemente se debe realizar en todo paciente con edema de miembros inferiores espontáneo y sin causa evidente, se detecta proteinuria abundante, además de que bajo luz polarizada, se identifican unos cuerpos de grasa ovales con la típica apariencia de “cruz de Malta”. Además cursa con hiperlipidemia e hipoalbuminemia sérica.

El diagnóstico diferencial de sus causas, deben incluir a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), glomerulo nefritis (GN) colapsante, enfermedad renal de cambios mínimos (ERCM), nefropatía membranosa (NM), nefropatía diabética (ND), y enfermedades asociadas a discrasia de las células plasmáticas, con depósitos de inmunoglobulinas mono clonales como la amiloidosis. Éste síndrome se debe considerar como pro trombótico quizá ocasionado por la pérdida a través de la orina de inhibidores de la coagulación. Esto hace que no sea raro que se complique con trombosis de la vena renal, de las venas profundas de las extremidades, y de embolismo pulmonar. El riesgo es mayor si existe hipoalbuminemia acentuada (<2.0 g/dl). Es conveniente considerar en estos casos, el empleo de anticoagulantes.

Como su nombre lo dice, la enfermedad renal de *cambios mínimos* (ERCM), se caracteriza por la apariencia normal del tejido renal bajo el microscopio de luz, pero con alteraciones difusas en los procesos pedestres de los podocitos, detectados por el microscopio electrónico, los que probablemente estén relacionados a inmunidad mediada por las células T, aunque muchos casos se consideran idiopáticos.

Las *glomeruloesclerosis focal y segmentaria* (GEFS) es una de las etiologías más frecuentes del SN, y como en otras alteraciones de los glomerulos, más que una enfermedad propia, es una lesión de la unidad de filtración en la cual las estructuras normales se ven reemplazadas por el acúmulo de tejido fibroso, lo que resulta en la lesión del podocito, con su disfunción inicial a la que sigue su desaparición. Existen dos variedades, una primaria y otra secundaria.

En la primaria, además de la simplificación de los podocitos, existen áreas de esclerosis en los glomerulos. La secundaria se caracteriza por la pérdida de glomerulos funcionantes o de su daño, por lo que puede ser ocasionada por varias patologías como la agenesia renal, la remoción quirúrgica de un riñón, RVU, obesidad, enfermedad de células falciformes o un cuadro previo de glomerulonefritis. En los casos por la pérdida de nefrones, existe una respuesta secundaria compensadora de los glomerulos remanentes con hipertrofia e hiperfiltración, lo que con el tiempo, resulta ser una adaptación anormal la que puede llevar a la pérdida de más nefrones y esclerosis.

En los casos de glomeruloesclerosis focal o segmentaria *hereditaria*, se encuentran mutaciones de proteínas específicas de los podocitos, entre las que se incluyen nefrina, podocina y α -actina-4. Estas mutaciones ocasionan anomalías estructurales y funcionales en los podocitos, con una barrera de filtración anormal,

lo que acaba determinando la pérdida de los podocitos. El problema puede ser autosómico dominante o recesivo.

Una variante de la GEFS es la *glomerulopatía colapsante*, aunque dado que es más grave que la GEFS, algunos autores le consideran como una entidad diferente. En ella la proteinuria llega a ser superior a 10 g/d, además de la elevación de creatinina y progresión rápida hacia la falla renal terminal. La causa más común de éste problema es la infección por VIH así como por parvo virus B 19. Se ha descrito en casos de pacientes portadores de cáncer de mama o de mieloma tratados con quimioterapia. Además del colapso glomerular, se encuentran cambios microquísticos en los túbulos lo que además de dar una imagen ecogénica típica, explica la presencia de cilindros cerosos grandes en el sedimento urinario.

La *nefropatía membranosa* (NM) es una causa frecuente de SN idiopático. Se llama así por la presencia de un depósito de complejos inmunes probablemente ocasionados por anticuerpos contra las proteínas de los podocitos lo que resulta en el engrosamiento de la MGB. Además de la proteinuria en el 50% de los casos se detecta hematuria, pero curiosamente son raros los cilindros hemáticos. Aunque se considera idiopática, en algunos casos se encuentra asociada a lupus eritematoso sistémico, antigenemia de hepatitis B, tratamientos antireumáticos e infecciones crónicas como esquistosomiasis y sífilis secundaria. En pacientes mayores de 60 años, se les ha asociado a cáncer de próstata, mama, pulmón y del aparato digestivo.

La *nefropatía diabética* (ND) es la causa más común de síndrome nefrótico en pacientes adultos. De inicio cursa con hiperfiltración del glomérulo lo que se caracteriza por microalbuminuria, la cual va seguida de SN y ERT. El 15% de los enfermos también presentan hematuria microscópica; de no lograrse el control metabólico, la ERT es inevitable.

Las enfermedades por *deposito de inmunoglobulinas monoclonales*, como la amiloidosis primaria, mieloma múltiple y la gamopatía monoclonal de significado desconocido, son relativamente comunes entre la población senecta, y se deben tener en mente al considerar el posible origen de SN en pacientes mayores.

El *síndrome nefrítico agudo* (SNA), es la consecuencia de la inflamación dentro del glomérulo, y precisamente, la gravedad y duración de la respuesta inflamatoria es la que define el curso clínico de la enfermedad. La inflamación moderada se suele manifestar únicamente por hematuria subclínica como sucede en la nefropatía por inmunoglobulina A (NIgA), caracterizada por una GN proliferativa del mesangio. En contrario, en el caso de vasculitis fulminante de vasos pequeños, como la granulomatosis de Wegener (1907-1990) (GW), en la que origina un foco de inflamación muy intensa y necrosis, en la cual el cuadro evoluciona aceleradamente hacia la GN rápidamente progresiva (GNRP). Por eso el clínico debe estar atento a detalles como la disminución del volumen urinario, su turbidez, o franca hematuria, asociada a manifestaciones sistémicas como disnea, hemoptisis, artralgias o púrpura, así como, al paso de los días, los cambios en las cifras de creatinina.

La *nefropatía NIgA* es la más frecuente del SNA. Se caracteriza por el depósito de polímeros de IgA en el mesangio del riñón, como se llama a la membrana delgada que ayuda a sostener a los capilares en el glomérulo renal. Se presenta, además de

la microhematuria ya mencionada, con proteinuria moderada (menos de 1 g/d). Con bastante frecuencia hay episodios de hematuria macroscópica habitualmente de color café y sin coágulos, dolor en el flanco y coincidencia con a un cuadro gripal. Algunas veces también se relaciona con enfermedades reumáticas (artritis reumatoide o espondilopatías), enfermedades gastro intestinales (enfermedad celiaca o patología crónica hepática). Así mismo es común entre portadores de VIH y de púrpura de Henoch-Schönlein.

La *nefritis lúpica* es una muy bien reconocida causa de GN mediada por complejos inmunes, e invariablemente cursa con anticuerpos antinucleares (AAN), con la excepción de la variedad membranosa en la cual predomina la proteinuria apareciendo algún tiempo después los AAN. También se detectan anticuerpos antinucleosoma. Casi es una enfermedad femenina (9:1).

La *GN posestreptocócica* es el prototipo del SNA y ocurre típicamente entre siete y 21 días de un cuadro infección faríngea, y entre 14 y 21 días después de una infección cutánea por alguna cepa nefritogénica del *Streptococcus* β hemolítico. Típicamente el complemento se encuentra siempre abatido, con valores bajos de C3 pero normales de C4. Los títulos de antiestreptolisinas están casi siempre elevados cuando el antecedente es la infección faríngea, lo que no sucede después de la infección cutánea. En las biopsias renales se detectan, a lo largo de las asas capilares, depósitos de anticuerpos contra IgG, C3 y cadenas ligeras κ y λ . En algunos glomérulos de aprecian medias lunas de fibrinógeno. No se identifican depósitos subendoteliales.

La *GN asociada a endocarditis*, es otra lesión renal mediada por el depósito de complejos inmunes relacionados con la infección. Actualmente son comunes entre consumidores de drogas por vía endovenosa o en los que tienen alguna válvula cardiaca artificial. El compromiso de lado derecho del corazón se asocia en menor frecuencia con datos sistémicos como mialgias, artralgiyas y púrpura, en comparación con el lado izquierdo, sin embargo si lo es más con el riñón. En la orina se encuentra hematuria y proteinuria sub nefrótica, así como valores bajos de C3 y C4, lo que refleja la activación del sistema clásico del complemento.

Existen dos tipos de *GN membrano proliferativa* (GNMP).

El tipo I o GNMP idiopática, en los adolescentes, cursa con proteinuria severa, o SN acompañada de características nefríticas, sobre todo hematuria y cilindros hemáticos, llegando a presentarse también azoemia e hipertensión arterial. En los adultos existe alguna correlación con infecciones crónicas o subagudas, problemas autoinmunes sistémicos, o linfoma, e infección por virus de la hepatitis C (VHC). De manera particular en los enfermos con VHC que presentan esta GNMP se encuentra crío-globulinemia, la cual se manifiesta por vasculitis cutánea lo que a su vez genera úlceras dolorosas de la piel, púrpura, artralgiyas, dolor abdominal y ataque al estado general. Ocasionalmente coincide como acompañante del linfoma no-Hodgkin y de la NL. Histológicamente se caracteriza por la presencia de duplicación de la MBG por lo que se asemeja a las vías del tranvía. Es una enfermedad progresiva que al paso de los años termina en ERT.

La GNMP tipo 2 o *enfermedad de depósitos densos*, en un padecimiento raro que se presenta en la niñez y adolescencia como síndrome nefrótico, siendo típicos, los

niveles bajos de C3 y normales de C4 lo que refleja la activación del sistema alterno del complemento. Es sin duda una enfermedad devastadora, que generalmente sólo afecta a los riñones pero puede asociarse a lipodistrofia. Histológicamente es raro encontrar en patrón membrano proliferativo, sin embargo, se demuestra bajo el microscopio electrónico, una transformación densa de la MBG, por lo que quizá el nombre de GNMP debe cambiarse. En general se atribuye a un factor nefrítico C3 que es un autoanticuerpo que estabiliza la convertasa encargada de la activación de C3. En algunos casos, se produce un cuadro similar por la deficiencia hereditaria de una proteína reguladora del complemento, especialmente el factor H. La mayoría de los enfermos llegan rápidamente a la ERT, y lamentablemente hasta en el 50% de los pacientes transplantados de riñón, la enfermedad recurre en el injerto.

La *GN rápidamente progresiva* (GNRP), es un síndrome clínico que se comporta como una emergencia médica. De hecho, todas las nefritis pueden terminar en ella, sobre todo las relacionadas con vasculitis de vasos pequeños o anticuerpos contra la MBG. Tradicionalmente se ha subdividido, basada en la microscopía glomerular por inmunofluorescencia, en mediada por complejos inmunes, pauci (L. *paucus* = poco) inmune, y alteraciones antiMBG.

Entre las primeras se incluyen a las ya mencionadas NlgA, nefritis lúpica, y la GN relacionada a infección, que se asocian a depósitos granulares en el mesangio o de inmunoglobulinas en los capilares del glomérulo.

En el síndrome de Goodpasture (1886-1960) asociado a hemorragia pulmonar, y en el resto de las enfermedades antiMBG, se identifica una estructura uniforme que semeja un listón de IgG sobre el total de la propia MBG.

En las alteraciones pauci-inmunes, las que también se conocen como relacionadas con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ACAN-relacionadas), los depósitos inmunes están ausentes o son muy escasos.

Colectivamente todas las GNRP se clasifican como lesiones en media luna, las que son un foco inflamatorio agudo muy agresivo del glomérulo que altera gravemente a la filtración glomerular.

Precisamente la *GN relacionada a ACAN* es la principal responsable de GNRP, ya sea como una enfermedad meramente renal o con vasculitis sistémica y las lesiones entre todas ellas son idénticas. Dentro de las asociadas a vasculitis sistémica, se encuentra con más frecuencia a la GW y la poliangeitis microscópica (PAM), seguidas del síndrome de Churg (1910-2005)-Strauss (1913-1985), y de las lesiones ocasionadas por ciertos medicamentos (propil tiouracilo, alopurinol, e hidralazina).

En ambas, a pesar de que se encuentren ACAN circulando, no existen depósitos de complejos inmunes en el glomérulo, a pesar de que siempre se les ha atribuido por lo menos alguna participación patogénica. Tanto la GW como la PAM son enfermedades de pequeños vasos sistémicas que afectan a varios órganos lo que hace que sus manifestaciones clínicas sean, además de muy variadas, inespecíficas, pero ambas con el potencial de provocar hemorragia alveolar difusa y vasculitis cutánea. Las manifestaciones renales son oliguria, hematuria, proteinuria y la presencia de cilindros de glóbulos rojos. Sin tratamiento, los niveles de creatinina pueden llegar a cifras alarmantes en unos cuantos días. En el riñón el cambio tisular

más evidente en la GN es en media luna, sin embargo no es necesaria la biopsia para hacer el diagnóstico, ya que con la tecnología actual es posible detectar los ACAN, e incluso los anticuerpos antiMBG en el suero mismo, los que pueden ser rastreados con técnicas de inmunofluorescencia, en búsqueda de leucocitos teñidos fijados en etanol, en un patrón perinuclear (p-ACAN) o citoplasmático (c-ACAN), mientras que la especificidad de los anticuerpos se detecta por método ELISA.

Otra causa rara de GNRP, es la *enfermedad antimembrana basal glomerular* (EABG), la cual suele ser grave sobre todo si se asocia con hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), ya que tiene tendencia hacia la ERT. La alteración resulta de la presencia de anticuerpos dirigidos contra un antígeno en la cadena $\alpha 3$ de la colágena tipo IV que se encuentra en la membrana basal tanto del glomérulo como del alveolo. En la biopsia renal se identifica la típica tinción linear mediante inmunofluorescencia; complementándose el diagnóstico por medio de la detección de anticuerpos antiMBG.

La *nefritis hereditaria* (NH) o síndrome de Alport (1880-1959) es un defecto estructural hereditario ocasionado por mutaciones en las tres cadenas que integran a la molécula de la colágena IV de la MBG. El 80% de los casos están ligados a X y se atribuyen a mutaciones en el gen $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$, codificados por COL4A3, COL4A4 y COL4A5. Los varones de la descendencia invariablemente cursan con ERT progresiva. Las portadoras femeninas de la mutación ligada a X, presentan hematuria microscópica, pero rara vez tienen problemas funcionales renales. Aunque en menor frecuencia, pero existente, se encuentra un patrón hereditario autosómico recesivo en el cual ambos géneros se ven afectados por igual, debido a las mutaciones homocigotas o compuestas en COL4A3 o COL4A4.

Clínicamente se manifiesta en el varón con hematuria microscópica la que se detecta poco después del nacimiento, progresando a proteinuria grave, hipertensión arterial y ERT en la edad adulta temprana. En el 50% se asocia a sordera neurosensorial, y algunos pacientes también cursan con anomalías oculares.

En la biopsia renal se detecta con facilidad la fragmentación de la MBG, y en casos dudosos, se pueden hacer pruebas genéticas en laboratorios especializados.

En la *enfermedad de la membrana basal delgada*, al igual que las portadoras la mutación ligada a X de COL4A5, los portadores heterocigotos de mutaciones de COL3A4 y COL4A4, presentan hematuria microscópica, pero sin mayor alteración funcional. En ellos, la biopsia renal muestra que la MBG es muy delgada y precisamente se ahí proviene su nombre.

***Enfermedad tubulo-intersticial* (ETI).**

En este rubro se agrupan una amplia gama de alteraciones agudas y crónicas que afectan como su nombre dice a los componentes tubulares e intersticiales del riñón.

Los *túbulos renales* son muy importantes en la conservación de electrolitos, nutrientes y proteínas pequeñas, así como para el sostenimiento del equilibrio ácido base y el balance del agua y sodio corporales. Su mal funcionamiento suele dar origen a amino-aciduria (o proteinuria moderada) lo que refleja un problema de reabsorción; también cursa con nicturia y frecuencia urinaria, lo que indica un

defecto de concentración, así como acidosis tubular renal, lo que implica falla en la acidificación urinaria.

El *intersticio renal*, además de proveer una estructura estable que sostiene al nefrón, da soporte a las células localizadas en la red capilar peritubular, a las dendríticas que procesan antígenos y a otras más que secretan eritropoyetina, con lo que se regula la masa eritrocítica corporal, y precisamente por ello, el daño intersticial se asocia a una deficiencia de la misma, lo que genera la anemia típica de la enfermedad tubulo-intersticial.

La ETI *aguda*, puede deberse a daño tubular tóxico o isquémico como sucede en la necrosis tubular aguda (NTA) o por inflamación, como es el caso de la nefritis intersticial y la pielonefritis.

La *nefritis intersticial crónica* (NIC) (ETI *crónica*) es el producto final de enfermedad renal prolongada y suele ser ocasionada por varias etiologías entre las que se incluyen hereditarias, tóxicas, mecánicas, obstructivas, infecciosas, quísticas, inmunes, y hematológicas. La NIC también puede ser la consecuencia de una ETI aguda prolongada que no se resuelve del todo, o como consecuencia de la proteinuria exagerada y del daño resultante de una enfermedad glomerular de larga evolución. A pesar de lo heterogéneo de las etiologías de la NIC, las manifestaciones clínicas son muy similares.

Al perderse la capacidad para concentrar la orina, los pacientes refieren aumento en la frecuencia urinaria y nicturia. Los niveles de creatinina se elevan, la proteinuria es moderada y no selectiva, lo que refleja falla de la reabsorción tubular de las proteínas que se filtran. El parénquima renal aumenta su ecogenicidad con pérdida de la diferenciación cortico-medular y prominencia de las pirámides renales, esto ocasiona los cambios típicos de “enfermedad médica renal” que se detectan en el US.

Entre las *drogas y medicamentos* que dañan al compartimiento túbulo-intersticial hay las que se ingieren para manejo de enfermedades o son toxinas ambientales. Cada día crece más la lista de medicamentos que pueden ocasionar nefritis intersticial aguda (NIA), y habrá que estar pendiente de suspenderlas de inmediato, ya que continuar con su administración, termina en cambios crónicos con atrofia tubular y fibrosis intersticial. Se recomienda al lector, revisar los efectos secundarios de todos los medicamentos que prescribe, y estar bien informado de algunos compuestos que hoy en día se emplean como complementos dietéticos o en la llamada medicina alternativa, particularmente productos de herbolaria o indígena tradicional.

La *nefropatía por reflujo* es la consecuencia del RVU y otras malformaciones urológicas. El clínico debe estar alerta para su detección ya que puede pasar desapercibida por años, y detectarse cuando el daño renal es considerable e irreversible.

En el 20% de los portadores de *enfermedad de células falciformes*, se presenta una nefropatía atribuible a la transformación falciforme en la médula interna debido a la hipoxia relativa de zona así como a su alta osmolaridad. La oclusión microvascular no sólo ocasiona la pérdida del nefrón y glomérulo esclerosis focal y segmentaria, sino que el daño crónico a la circulación medular, ocasiona también

cambios graves en el compartimiento tubulo intersticial. Hasta el momento se considera como una enfermedad incurable.

Las *alteraciones quísticas* del riñón, siempre de originan en el compartimiento tubulo intersticial, y la mayoría progresan a ERT. Ya han sido descritas con anterioridad.

El *mieloma múltiple*, habitualmente afecta a personas mayores y se deben tener como una consideración diagnóstica en los pacientes de ese grupo que desarrollan daño renal “de novo”.

Se sabe que las proteínas monoclonales de cadenas ligeras (Bence-Jones (1814-1873) pueden causar daño tubular que se manifiesta por amino aciduria, glucosuria, fosfaturia y el bloqueo físico de los túbulos renales (síndrome de Fanconi (1882-1979) lo que es el extremo del problema, originado por la presencia de cilindros de las cadenas ligeras y que precisamente da origen al calificativo de “*riñón del mieloma*”. Estos cilindros no sólo taponan los túbulos sino que su presencia desencadena una reacción de células gigantes o de cuerpo extraño que puede ocasionar la ruptura del túbulo lo que a su vez genera fibrosis intersticial.

Las nefritis túbulo intersticiales inmunomediadas, existen aunque en ocasiones no se sospechan, ya que están asociadas a sintomatología muy vaga.

El *síndrome de Sjögren* en un problema autoinmune cuyo blanco primario son las glándulas exocrinas, sobre todo las lagrimales y las salivales. Otros órganos que se ven afectados por una infiltración linfóide difusa, son piel, pulmón, tubo digestivo, sistema nervioso, y desde luego el riñón, cuyo compromiso se manifiesta con un cuadro de nefritis intersticial, con proteinuria moderada, elevación de la creatinina y anemia.

La *nefritis túbulo intersticial con uveítis* es una prima hermana de la anterior y cursa con proteinuria moderada, creatinina alta y anemia.

Disfunción renal crónica.

Al igual que en otras vísceras, la *fibrosis* renal con el tiempo ocasiona su fallo. Claro, al ser dos, aunque uno pierda totalmente su función (o sea removido) el contra lateral es capaz de cumplir con las funciones vitales sin menoscabo del sujeto, por ello lógicamente el daño debe ser bilateral. A pesar de lo variado de la etiología de las enfermedades, éstas pueden progresar a la falla terminal, caracterizada por glomerulo esclerosis y fibrosis intersticial. Esta última determina el pronóstico de la mayoría de los padecimientos inflamatorios. La apariencia histológica de la fibrosis renal se caracteriza por la atrofia tubular y/o dilatación, infiltración intersticial por leucocitos, acúmulo de fibroblastos y depósito intersticial de matriz, aunque aún existen ciertas dudas sobre los mecanismos patogénicos involucrados.

El número de pacientes con *enfermedad renal terminal*. (ERT), es por demás impresionante, considerándose que hasta el 16.8% de la población en general la padece, y en la mayoría de los casos se relaciona a hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Actualmente se considera que cualquier sujeto que tiene una VFG de menos de 30 mL por minuto por 1.73 m², debe ser sometido a manejo nefrológico; algunos grupos incluso recomiendan su referencia cuando andan en 60 mL por minuto por

1.73m², sobre todo si existe un declinar rápido de la VFG con o sin hematuria o proteinuria. Lógicamente el propósito de la participación de la atención especializada es tratar de detener el avance de la alteración funcional.

El daño renal crónico (DRC) se define de dos maneras. La primera sería la persistencia de *cambios estructurales* y la segunda de *funcionamiento* del riñón. Los primeros, se refieren a cambios en la morfología tisular del riñón por un límite máximo de por lo menos o más de tres meses, con o sin disminución de la VFG, manifestada ya sea por anormalidades patológicas obvias o por marcadores de la enfermedad como serían la alteraciones en la composición de la sangre y/o la orina, y el daño tisular. La segunda, se basa más en el aspecto funcional, y se clasifica como tal a cualquiera en la cual la VFG sea de menos o por lo menos 60 mL por minuto por 1.73 m² por más o igual a tres meses, con o sin daño renal.

Así mismo se califica como DRC, a aquella situación en la cual la VFG ha disminuido a o más allá de 15 mL por minuto por 1.73m² en presencia de sobre carga circulatoria extracelular de muy difícil manejo, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiper o hipocalcemia, acidosis metabólica, anemia, disfunción neurológica por neuro o encefalopatía, pleuritis o pericarditis, hipertensión, pérdida de peso, alteraciones funcionales gastro intestinales, desnutrición y ataque severo al estado general.

Históricamente, se ha considerado la asociación entre la disfunción renal y la hipertensión arterial (HA); hoy es innegable que la coincidencia de ambas hace de ellas unas gemelas fatales.

La *microalbuminuria* (≥ 2.0 mg/mmol) debe considerarse como el aviso de un mayor riesgo cardiovascular, ya que por ejemplo los pacientes con una relación de albúmina a creatinina de 0.65 a 2.0 mg/mmol tienen un doble peligro cardiovascular que en sujetos controles con “albuminuria normal” la que se define como relación albúmina-creatinina menor de 30 mg/g (3.4 mg/mmol).

Se sabe de la estrecha relación entre la excreción de albúmina en la orina y la glucosa plasmática en ayunas. En el síndrome metabólico se incluyen varias anormalidades metabólicas y fisiológicas, entre ellas la resistencia a la insulina y la obesidad, lo que evidentemente aumenta el riesgo cardiovascular estando también relacionado con la disfunción renal. Precisamente, la obesidad activa al sistema renina-angiotensina, y no queda duda que hasta el 33% de los pacientes con albuminuria presentan HA antes de los tres años de seguimiento.

La *disminución de la VFG*, por modesta que sea, aumenta la mortalidad de los pacientes con HA. Con niveles de entre 1.4 y 2.3 mg/dL de creatinina sérica, se incrementa hasta en un 40% el riesgo de muerte por problemas cardiovasculares, accidente vascular cerebral e infarto del miocardio, estos mismos se incrementan en un 59% en sujetos con microalbuminuria.

Al igual que sucede en los sujetos con albuminuria, en los que tienen IR, se encuentra un estado pro inflamatorio y de resistencia a la insulina.

En consecuencia, aún los cambios mínimos en la función renal (microalbuminemia o reducción de la VFG) sensibilizan de tal manera la vasculatura, que al ocasionar una disfunción endotelial, se predispone a un gran daño por hipertensión arterial, de tal manera que el tratar adecuadamente al riñón, significa estar protegiendo al corazón.

En estas condiciones se debe ofertar al paciente, de acuerdo a sus características, la modalidad de terapia sustitutiva de la función renal que más le convenga. Entre ellas, se encuentra el trasplante renal (donador vivo o cadáver), diálisis peritoneal y hemodiálisis. Todas ellas, tienen como propósito, prolongar la vida, revertir la uremia, permitir la reintegración del paciente a sus actividades cotidianas, mantener un balance de nitrógeno positivo además de una ingesta adecuada de energía, y en conjunto, maximizar la calidad de vida.

Uremia.

Durante muchos años, el calificativo *uremia* se empleó para agrupar a todos los signos y síntomas ocasionados por la ERT; entre ellos se incluía a la hipertensión debida a la sobre carga circulatoria, la tetania hipocalcémica, y a la anemia por deficiencia de eritropoyetina. Al irse descubriendo sus causas específicas, éstas se han ido eliminando.

Actualmente, el término se sigue empleando para describir a las enfermedades que acompañan a la falla renal y que no se pueden explicar por los desarreglos del volumen extracelular, por las concentraciones de iones inorgánicos o por la falta de compuestos sintetizados en el riñón. Actualmente se debe considerar a la uremia como una enfermedad *casi idiopática* porque está generada básicamente por el acúmulo de productos orgánicos de desecho, muchos de los cuales aún no se han identificado y que normalmente se excretan por el riñón.

Cada día, por medio de cromatografía y espectroscopia, se descubren más de ellos pero hasta el momento no se ha podido determinar que efectos tóxicos se originan por su acúmulo anormal. Actualmente ya forman una miríada, encontrándose entre ellos péptidos y proteínas pequeñas, guanidinas, nucleótidos, furanos, carbonilos, fenoles, etc. De los más de 100 que se han identificado, se desconoce casi todo de muchos.

El primer soluto excretado por el riñón que se descubrió en el suero de los sujetos con ERT fue la urea, de ahí el término de uremia, hoy en día, salvo el trasplante renal, todos los métodos terapéuticos disponibles se orientan hacia su remoción, aunque los efectos secundarios que ésta produce por si misma no están determinados del todo, incluso el llamado aliento urémico, con su típica similitud al olor del pescado, se atribuye a la trimetilamina y a algunas aminas alifáticas que se relacionan con variaciones en la función cerebral.

La resistencia a la insulina, es una de las alteraciones metabólicas más conocida en la uremia, y seguramente contribuye de manera importante al daño vascular que es tan frecuente en estos enfermos. No se sabe por que se empieza a originar cuando la VFG se encuentra por debajo de 50 ml por minuto por 1.73 m², aunque es posible que tenga que ver con el acúmulo de solutos nitrogenados.

Igualmente lo ha sido el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo, aún existe un largísimo camino por recorrer en éste rubro.

También se asocian a la uremia problemas hemostáticos graves, caracterizados por tendencia a la hemorragia y hacia la aterosclerosis acelerada. De entrada, en condiciones normales, el endotelio es un órgano endócrino que tiene a su cargo muchas responsabilidades fisiológicas, entre otras, el tono vascular, el crecimiento

y migración de las células musculares lisas de los vasos, la permeabilidad vascular a solutos y células hemáticas, así como de regulación de la hemostasis, de tal manera que la *disfunción endotelial* participa activamente en el inicio de la aterosclerosis y las complicaciones trombóticas. Los pacientes urémicos tienen un riesgo cardiovascular que no se puede explicar únicamente por los que tradicionalmente se han considerado factores de riesgo en pacientes no urémicos. Se supone que además de la uremia misma, es posible que en ello intervengan los estados inflamatorio y de estrés oxidativo crónicos.

En los pacientes urémicos, se encuentran elevadas algunas glucoproteínas como son el factor de von Willebrand, el inhibidor 1 del activador del complemento y la trombosmodulina. También lo están algunos factores vasoactivos como endotelina-1. Desgraciadamente, aún no se pueden explicar del todo los mecanismos ni los actores involucrados en éste contexto, sin embargo indudablemente intervienen muchas proteínas, aún desconocidas, que al no ser movilizadas por el riñón enfermo, participan en el estrés oxidativo y el estado de inflamación crónica endotelial que tanto dañan a los vasos de los enfermos renales.

Hipertensión reno-vascular.

La hipertensión secundaria es relativamente rara en la práctica médica general, sin embargo es grave en quienes la padecen. Entre sus causas, se encuentran las renales, reno-vasculares, endócrinas y los síndromes de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

La *hipertensión de origen reno-vascular* es considerada como secundaria ya que se ocasiona por la disminución de la perfusión al riñón motivada por lesiones que limitan el flujo renal. Las lesiones primarias habitualmente se deben a compromisos de las arterias renales grandes mientras que las secundarias se deben a lesiones de las pequeñas y la vasculatura intrarenal. En éste apartado, sólo se discutirán las lesiones de los vasos grandes.

Entre ellas se encuentran la estenosis de la (s) arteria (s) renal (es) por displasia fibro-muscular, enfermedad aterosclerótica y la coartación de la aorta.

La *displasia fibro-muscular* afecta a la íntima, media y adventicia. Es la responsable de sólo el 10% de los casos de estenosis de la arteria renal y el 90% de ellos se deben a lesión en la media. Se presentan más en mujeres entre los 15 y los 50 años de edad, con una tendencia a localizarse en los dos tercios distales de las arterias e incluso sus ramas. Las variedades que comprometen a la íntima y a la adventicia con mucha frecuencia se relacionan con disección progresiva y trombosis, mientras que en la media, casi nunca sucede pero si es progresiva acentuándose más con el paso del tiempo. A diferencia de la variedad aterosclerótica, es excepcional que se asocie a oclusión total. Nadie sabe que es lo que le origina.

La *lesión por aterosclerosis* constituye el 90% de los casos de la estenosis de la arteria renal y habitualmente compromete al ostium aórtico, al tercio proximal de la arteria renal y a la aorta perirenal. En algunos casos muy avanzados se llega a identificar oclusión intrarenal segmentaria e incluso difusa, sobre todo en pacientes con nefropatía isquémica. Obviamente es más común en sujetos mayores y el riesgo se incrementa con los años, sobre todo si el paciente presenta diabetes, enfermedad

vascular oclusiva aorto-iliaca, coronariopatía y/o hipertensión. La lesión tiende a ser progresiva llegando a ocluirse la luz vascular por completo y a ocasionar atrofia renal cuando el compromiso es de más del 60% del diámetro.

La hipertensión arterial en los casos de estenosis de la arteria renal, se explica por la activación del sistema renina-angiotensina, con la liberación de renina y angio-tensina II. Por ello el manejo médico específico se hace a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Un dato clínico característico, es el soplo abdominal sobre todo si se asocia a hipopotasemia. Actualmente existen varias técnicas con invasión mínima para la re vascularización, en ocasiones hay que recurrir a la colocación de injertos extranatómicos.

Es un hecho que existen ciertas diferencias entre los cuadros ocasionados por lesión aterosclerótica y los de displasia muscular arterial, en la cual el problema es menos grave y rara vez se llega a la falla renal.

Se define a la *nefropatía isquémica*, como la isquemia renal ocasionada por la obstrucción al flujo renal lo que acaba por ocasionar isquemia distal a la zona de oclusión y disfunción excretora. Es conveniente recordar que el deterioro de la función renal, no necesariamente refleja lesión isquémica tisular, ya que siendo la función principal del riñón la filtración, este está diseñado como ya se señaló, para recibir un aporte de sangre oxigenada tan abundante que basta sólo el 10% del mismo, para que pueda seguir con su función metabólica. Sin embargo, la autoregulación del flujo sanguíneo se abate cuando la presión arterial cae por debajo de 70 u 80 mmHg, a lo que se pueden sumar otros factores como la disminución en la producción de óxido nítrico, aumento de las endotelinas, y la activación del sistema renina angio-tensina (SR-A), lo que en su conjunto llega a crear zonas de isquemia localizada, daño tubular, alteración epitelial y fibrosis intersticial. Esto sucede más, cuando la causa es una lesión atero esclerótica que cuando es de origen fibro muscular, lo que hace pensar que los factores aterogénicos juegan un papel importante. Es más, existen casos de ERT sin lesión renal primaria (riñón sano) identificada, considerándose a la estenosis como su única posibilidad.

Los cambios en el flujo sanguíneo y en los gradientes de presión, sólo se detectan cuando se ha perdido entre el 70% y el 80% de la luz del vaso, a lo que se llama "estenosis crítica", en la cual es suficiente una caída moderada de la TA, para que exista hipoperfusión distal y cese la autoregulación. El riñón, responde de inmediato a esa disminución del flujo, con la puesta en marcha de mecanismos que aumentan la presión arterial como son la activación del SR-A, estímulos adrenérgicos y algunos otros elementos. Al no resolverse el asunto, esto se sigue repitiendo constantemente hasta que finalmente se presenta una fase de hipertensión maligna. Lógicamente, el tratamiento de ella, no es gratis, ya que el precio que se paga por el control de la TA, es la inducción a la baja de la perfusión del riñón posestenótico con lo que se genera pérdida de la VFG; la revascularización elimina la necesidad de depender de la hipertensión para mantener la VFG. En muchas de las biopsias de los riñones de los sujetos afectados por este tipo de lesión isquémica, se encuentra nefrosclerosis arteriolar, enfermedad atero embólica, fibrosis intersticial y colapso glomerular,

lo que obliga a pensar que todo esto es el resultado de una lesión microvascular en varias capas.

Se encuentran más casos de displasia fibromuscular en mujeres jóvenes. Obviamente ese es un entorno clínico totalmente diferente, ya que rara vez se llega al extremo de perderse la filtración glomerular, porque en general, aún no existen los cambios asociados al envejecimiento, hipertensión esencial, consumo de tabaco y diabetes, ya que están ausentes las lesiones microvasculares asociadas a esos problemas.

A pesar de que pareciera ser evidente que todo éste problema se podría resolver con la revascularización (férula o angioplastía), desgraciadamente no es el caso en el 100% de los pacientes. En algunos no mejora la función renal y en otros incluso empeora; pero el mecanismo por lo que esto sucede aún no se puede definir con precisión, aunque se ha atribuido al súbito *duchazo* de microémbolos distales a consecuencia de la instrumentación de la zona arterial dañada. El cirujano y el resto del equipo médico deberán analizar cada caso en particular, y en base a su experiencia, y las características del paciente, seleccionar adecuadamente el tratamiento, el cual por lo menos de inicio debe ser médico a base de derivados de la enzima convertidora de angiotensina.

Lesiones retroperitoneales varias.

“La fiebre es una expresión de ira interna”

Roberts J. (n 1967)

Las lesiones retro peritoneales son de naturaleza distinta, algunas son quísticas, otras tumorales primarias o secundarias, algunas más son difusas. También existen colecciones de distintos fluidos.

El término *fibrosis retroperitoneal* (FRT) (enfermedad de Ormond (1886-1978), fascitis de Gerota (1867-1939), síndrome de Albarran (1860-1912)-Ormond se refiere a una alteración localizada en ese espacio, relacionada con infección, trauma, exposición a asbestos, cáncer, radio terapia, quimioterapia y algunas drogas, sin embargo hasta dos terceras partes de los casos son idiopáticos los que en una época se llegaron a asociar a una inflamación local, resultado de una reacción inmune contra antígenos de las placas ateroscleróticas de la aorta. Actualmente, dado que cursa con algunos síntomas generales, con altas concentraciones de reactivos de fase aguda, y se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes en otros órganos, se sospecha que puede ser la manifestación de un proceso autoinmune o una respuesta inflamatoria. Como se puede imaginar el lector, nos hay una definición muy clara del asunto, pero lo real es que la mayoría de los casos, independientemente de su origen, tienen síntomas, signos, hallazgos de laboratorio y datos clínicos súper puestos, como son ataque al estado general, fiebre de baja intensidad, pérdida de peso, anorexia y fatiga, además de dolor abdominal o lumbar, marcadores inflamatorios elevados, y hallazgos histopatológicos muy semejantes.

La enfermedad se caracteriza por el acúmulo de tejido fibroso e inflamatorio sobre las estructuras que ahí se encuentran, como es la aorta y sus ramas, la vena cava inferior, y los uréteres. La variedad idiopática en ocasiones se asocia con

enfermedades autoinmunes, fibróticas y esclerosantes como es el caso de una patología recientemente bautizada como “*enfermedad esclerosante relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4)*”, en la cual, la IgG4 está elevada en el suero, al igual que en las células plasmáticas, las que por cierto son muy abundantes en los infiltrados inflamatorios de los sitios afectados por la enfermedad. De hecho eso ha llevado a que se acuñe el calificativo de “*síndrome de hiper IgG4*”. También ha motivado, que para su tratamiento, se recurra al empleo de esteroides y drogas inmunosupresoras, además de tamoxifen y colchicina.

Se sabe que es muy semejante en comportamiento por ejemplo con las tiroiditis autoinmune de Riedel, fibrosis mediastinal que comprime al esófago y cava superiores, venas pulmonares y ácigos; pancreatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, pseudo tumor de la órbita, sialoadenitis crónica, colangitis esclerosante, así como contractura de Dupuytren y enfermedad de Peyronie (1678-1747). Aunque se parecen tanto entre sí, aún no ha sido posible encontrar el común denominador entre ellas.

Entre las causas reconocidas, se encuentran el consumo de ciertos medicamentos como el metilsérgido, alcaloides de la ergotamina, y agonistas de la dopamina. También se le relaciona a cáncer retroperitoneal (linfoma y sarcomas), enfermedad metastásica (carcinoide y varios carcinomas), trauma, radioterapia, cirugía abdominal mayor e infecciones.

Habitualmente se presenta como una masa retroperitoneal que rodea a la aorta, la cual *no está dilatada* o envolviendo a las estructuras adyacentes y predomina en varones (3:1). En contraste, en los casos de fibrosis identificada alrededor de lesiones aneurismáticas de la aorta, éste vaso se encuentra francamente anormal y con un marcado aumento de su diámetro.

La lesión es una masa grisácea, firme, que habitualmente se extiende desde las arterias renales hasta el extremo caudal de los vasos iliacos. Con frecuencia se continúa alrededor de la aorta torácica (mediastinitis fibrosa); y ocasionalmente se encuentra también fibrosis periiliaca, periesplénica y peripancreática.

Al microscopio se identifica la coexistencia de componentes inflamatorios y fibrosos.

El elemento fibroso, consiste de una matriz esclerosada compuesta de colágena tipo 1 y una población de células ahusadas con características inmunohistoquímicas de fibro y mió blastos. Estas se tiñen positivamente con vimetina y, en las áreas con más celularidad, lo hacen con actina de músculo liso. La población de fibroblastos, no muestra datos de proliferación, y es prácticamente inexistente el Ki-67, que es el marcador específico de ésta actividad. También son despreciables los marcadores ALK-1, β -catenina o desmina, que de manera característica se encuentran en las células de otros procesos fibróticos. El tejido fibroso está distribuido al azar, pero rodea a los vasos y nervios pequeños.

El componente inflamatorio consiste de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, y eosinófilos diseminados. Los granulocitos son raros, y coexisten los patrones inflamatorios perivasculares y difusos. En ocasiones existe vasculitis retroperitoneal.

La pared de la aorta también muestra cambios, los que se catalogan dentro de la periaortitis crónica. Las ocasionales de células de Reed-Sternberg sugieren

la presencia de linfoma. Los escasos lipo blastos, hacen pensar en lipo sarcoma. Los excepcionales granulomas, indican cierta relación con la granulomatosis de Wegener o tuberculosis.

La forma secundaria, es el resultado de una enfermedad. Lógicamente el diagnóstico es vital, ya que de conocerse su causa, el tratamiento deberá ir primariamente orientado contra ella, con la esperanza de que efecto fibroso se controle. En el diagnóstico diferencial debe incluirse a las neoplasias retroperitoneales primarias, incluyendo linfomas y sarcomas, así como secundarias (mama, colon, etc.), en los cuales se encuentra una intensa reacción desmoplástica lo que hace que se parezca a la fibrosis retroperitoneal. Algunas neoplasias, no dan metástasis a la zona, pero ocasionan la fibrosis liberando compuestos fibrogénicos, como es el caso del carcinoide que libera serotonina y otros que producen factores de crecimiento. Ya se mencionó la asociación entre el problema y el consumo de metilsérgido y alcaloides de la ergotamina. La reacción “*esclerótica*” puede ser un efecto secundario indeseable de la radioterapia y la manipulación quirúrgica del espacio o asociarse aunque en menor proporción, con ciertos padecimientos como la enfermedad de Erdheim (1834-1920)-Chester, una rara histiocytosis no-Langerhans, que se caracteriza por la infiltración de tejido xanto-granulomatoso con histiocitos espumosos CD68(+) CD1a(-) y se relaciona frecuentemente con algunos problemas endócrinos.

Las *tumoraciones en el retroperitoneo*, suelen ser quísticas y sólidas. La mayoría de las lesiones provienen de los órganos que ahí se encuentran como los riñones, el páncreas y los ganglios linfáticos, por ello es conveniente tenerles en cuenta siempre que se localice una alteración de ésta naturaleza, siendo correcto pensar de inicio en por ejemplo pseudo quiste del páncreas, riñón desplazado o metástasis linfáticas de un tumor testicular. Sin embargo no son únicos, y hoy en día los recursos de imagen disponibles, permiten no sólo identificar más casos sino incluso desde el inicio tener alguna orientación sobre su posible origen.

Los *quistes del retroperitoneo* (QRP), a menudo suelen pasar asintomáticos hasta que se infectan, perforan o crecen tanto, que comprimen a estructuras circunvecinas, aunque de hecho algunos pasan desapercibidos hasta que literalmente son enormes; muchos son un hallazgo fortuito. Se piensa poco en ellos ya que son relativamente raros, con una incidencia que varía entre 1/5,750 a 1/250,000. La TAC confirma el diagnóstico.

La mejor manera de clasificarlos histológicamente, es efectuando un ejercicio embriológico. En base a ello, se encuentran los uro-genitales, meso cólicos y algunos originados de inclusiones celulares, además de traumáticos, parasitarios y linfáticos. Muchas lesiones parenquimatosas reúnen estas características, pero para que reúnan el criterio de ser un quiste verdadero, deben ser totalmente independientes del resto de las estructuras.

Casi todos los de origen *uro genital* se localizan cerca del riñón, y pueden ser pronéfricos, mesonéfricos, metanéfricos y mullerianos. Habitualmente, tienen una coloración azulosa, son medio fofos, y casi sin vasos en sus paredes. Las paredes interiores son lisas, y no hay septos. Con el microscopio, se percibe una pared delgada, de tejido fibroso, habitualmente cubierta con epitelio columnar, aunque en ocasiones puede ser cuboidal o estar totalmente aplanado.

Los *quistes linfáticos*, se subdividen en aquellos formados por linfáticos provenientes del intestino por lo que también son clasificados como quilosos, y los provenientes de la trama linfática del espacio retroperitoneal, y en consecuencia son parientes cercanos de los linfangiomas de la cabeza y el cuello. Ambos pueden ser unilobulares o estar tabicados siendo multilobulares; como ya se dijo los primeros contienen líquido turbio-lechoso, y los segundos linfa clara, aunque en algunos el líquido es sero-sanguíneo. Están recubiertos por un capa simple de endotelio aplanado. El higroma quístico es mucho más frecuente en la cabeza y el cuello, pero también se llega a localizar en el retroperitoneo.

Los *quistes mesocólicos*, se localizan exclusivamente en la zona que se localiza en el marco cólico limitado por el colon derecho e izquierdo y por debajo del mesocolon transversal, por delante de los vasos espermáticos (u ováricos). La mayoría de las veces están compuestos por una pared fibrosa recubierta de un epitelio aplanado.

Los *quistes derivados de inclusiones celulares* como los dermoides tienen paredes gruesas habitualmente llenos de material sebáceo y pelo. Los broncogénicos están recubiertos de epitelio respiratorio con glándulas bronquiales, músculo liso y cartilago; la mayoría se localiza de lado izquierdo del abdomen, son redondos, bien definidos y circunscritos, mostrándose como una masa homogénea.

Los *quistes traumáticos de sangre*, son el resultado de un hematoma originado por trauma, ruptura de un aneurisma abdominal, fractura de cuerpo vertebral o de pelvis, trauma renal, empleo de anticoagulantes, o discrasia sanguínea; es común detectarlos en los servicios de urgencia al estudiar un cuadro de dolor abdominal agudo, claro que éste sólo se forma si la hemorragia no es masiva.

Los *quistes por parásitos* (hidatídicos) no son raros en zonas endémicas. Habitualmente pueden alcanzar el espacio retroperitoneal por vía hematógena, implantación transcelómica ser consecuencia de la ruptura de un quiste hepático, o porque el parásito atraviesa la pared intestinal.

Otros más son pseudo quistes de origen pancreático, urinomas, pseudo mixoma peritoneal, cisto adenoma mucinoso, abscesos (los que incluso pueden ser “fríos”, ocasionados por micobacterias), etc.

Existen algunas lesiones tumorales “especiales” como son el secuestro de tejido pulmonar y el llamado feto en feto, que son raras y en ocasiones desconciertan.

El *secuestro* (L. *sequestratio* = separación) *pulmonar*, se origina de un mal desarrollo del pulmón en el cual una yema que se desarrolla del intestino anterior primitivo, no se conecta al árbol tráqueo-bronquial. Casi siempre se localiza dentro del tórax, pero de vez en vez se describe alguno en el retroperitoneo.

El *feto-en feto* es una malformación rara descrita desde hace dos siglos. Se trata de la presencia en el retroperitoneo de un “feto parásito” *monocigoto*, *monocoriónico* y *diamniótico*, que se implanta dentro de su gemelo. Es posible que durante el desarrollo fetal, la circulación vitelina se anastomose entre los productos y se genere un síndrome de transfusión del gemelo no dominante hacia el dominante, lo que resulta en compromiso del desarrollo en el primero, el que a partir de la tercera semana de gestación paulatinamente se va “empotrando” en el feto dominante normal. El feto anormal deja de crecer en el primer trimestre, sin

embargo algunos órganos se llegan a desarrollar, de tal forma que el 91% tienen elementos de la columna vertebral, 82% de extremidades, 56% del SNC y 45% del aparato digestivo. El hospedero es totalmente normal, padeciendo únicamente los efectos de masa. Aunque algunos grupos lo hacen, en general no se consideran teratoma, porque éste, es sólo una colección desordenada de células pluripotenciales que representan a las tres capas germinales, pero que no pasa de los 12 a 15 días de gestación; en contraste con el feto-en-feto, que presenta segmentación metanéfrica, desarrollo craneo-caudal, celoma y órgano-génesis sistémica. Los estudios en las gónadas, antígenos de los eritrocitos y cromosomas, invariablemente muestran una relación monocigótica entre el feto y el huésped.

El teratoma como ya se mencionó con anterioridad, tiene potencial maligno, lo que en el feto-en feto es por demás excepcional, aunque algún caso de ha comunicado con recaída maligna después de la resección. Es conveniente señalar que otros investigadores (los menos) si lo consideran como un teratoma altamente diferenciado. Se han descrito algún caso en el que se encuentran dos fetos dentro del saco fibroso que les incluye; también existen comunicaciones de su hallazgo en la cavidad oral.

Los *tumores retroperitoneales de tejidos blandos*, son de origen **no** epitelial y provienen del tejido no esquelético, como son músculos, grasa y estructuras fibrosas de soporte. Entre las que se incluyen las de origen nervioso.

Los *lipomas*, se originan por la proliferación de los adipocitos maduros. Convencionalmente se clasifican en lipoma simple, fibro lipoma, angio lipoma, lipoma de células ahusadas, mielo lipoma y lipoma pleomórfico. Además del retroperitoneo, se extienden hacia la pelvis y el periné. Crecen lentamente y rodean a todos los órganos, desplazando al intestino, los grandes vasos, vejiga y uréteres por lo que puede cursar con infecciones urinarias. En ocasiones se llegan a proyectar hasta la región inguinal confundiendo con una hernia. Obviamente el manejo es quirúrgico, pero no se trata de un procedimiento sencillo; debe hacerse con cuidado y paciencia.

Entre *los tumores malignos*, se encuentran neuroblastomas y ganglio neuromas provenientes de la cadena simpática, leiomiomas, lipo sarcomas y fibrosarcomas. También se encuentran teratomas y cistoadenomas quísticos mucinosos. Existen metástasis de varios tumores.

REFERENCIAS

1. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 2009; 89(1):249-66, x.
2. Agarwal R, Levinson AW, Schowinsky J, Su LM. Large mixed epithelial and stromal tumor of the kidney masquerading as metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 70(5):1008-1009.
3. Al-Qudah HS, Santucci RA. Complications of renal trauma. *Urol Clin North Am* 2006; 33(1):41-53, vi.
4. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(3):509-522.
5. Andonian S, Janetschek G, Lee BR. Laparoscopic partial nephrectomy: an update on contemporary issues. *Urol Clin North Am* 2008; 35(3):385-96, vii.
6. Anis M, Irshad A. Imaging of abdominal lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(2):265-2ix.
7. Artifon EL, Franzini TA, Kumar A et al. EUS-guided FNA facilitates the diagnosis of retroperitoneal endometriosis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3):620-622.
8. Aslanabadi S, Spinner RJ, Zarrintan S et al. A neonate with cleft palate and a fetal mass in the oral cavity: a rare case of an oral fetus-in-fetu. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(10):1617-1622.
9. Attasaranya S, bdel Aziz AM, Lehman GA. Endoscopic management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1379-402, viii.
10. Au CT, Li AM. Obstructive sleep breathing disorders. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(1):243-59, xii.
11. Avner ED, Sweeney WE, Jr. Renal cystic disease: new insights for the clinician. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(5):889-909, ix.
12. Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):593-604.
13. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, moateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36(5):1397-1403.
14. Barsoum I, Yao HH. The road to maleness: from testis to Wolffian duct. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(6):223-228.
15. Basu A, Jagdish S, Iyengar KR, Basu D. Fetus in fetu or differentiated teratomas? *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49(4):563-565.
16. Bazan HA, Kim U. Images in clinical medicine. Emphysematous pancreatitis. *N Engl J Med* 2003; 349(26):e25.
17. bdel-Hakeem AK, Henry TQ, Magee TR et al. Mechanisms of impaired nephrogenesis with fetal growth restriction: altered renal transcription and growth factor expression. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3):252-257.

18. Beck LH, Jr., Salant DJ. Glomerular and tubulointerstitial diseases. *Prim Care* 2008; 35(2):265-96, vi.
19. Behrman SW, Fowler ES. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1309-24, vii.
20. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005; 21(2):223-237.
21. Benson JR, Liau SS. Cancer genetics: a primer for surgeons. *Surg Clin North Am* 2008; 88(4):681-704, v.
22. Bergman S, Melvin WS. Operative and nonoperative management of pancreatic pseudocysts. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1447-60, ix.
23. Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E et al. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4):624-629.
24. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4):558-563.
25. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(6):1231-46, xi.
26. Blondet JJ, Carlson AM, Kobayashi T et al. The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1477-501, x.
27. Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, Knockaert D, Vanderschueren S. Idiopathic renal infarction. *Am J Med* 2006; 119(4):356-12.
28. Boyer O, Noel LH, Balzamo E et al. Complement factor H deficiency and posttransplantation glomerulonephritis with isolated C3 deposits. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4):671-677.
29. Brand R. Pancreatic cancer. *Dis Mon* 2004; 50(10):545-555.
30. Brescia A, Pinto F, Gardi M, Maria VF, Bassi PF. Renal hemangiopericytoma: case report and review of the literature. *Urology* 2008; 71(4):755-12.
31. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del CC, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351(12):1218-1226.
32. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92(4):889-88x.
33. Carbo C, Arderiu G, Escolar G et al. Differential expression of proteins from cultured endothelial cells exposed to uremic versus normal serum. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4):603-612.
34. Chaudhary A, Seenu V, Sedain G et al. Hemangiopericytoma of renal pelvis—an unusual tumor in an adolescent. *Urology* 2007; 70(4):811-814.
35. Chiu HH, Chen CM, Wang KC, Lu YY, Mo LR. Pancreatic pseudocyst bleeding associated with massive intraperitoneal hemorrhage. *Am J Surg* 2006; 192(1):87-88.
36. Chung JM, Jung MJ, Lee W, Choi S. Retroperitoneal bronchogenic cyst presenting as adrenal tumor in adult successfully treated with retroperitoneal laparoscopic surgery. *Urology* 2009; 73(2):442-445.

37. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(7):701-711.
38. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):563-572.
39. Cosgrove D, Meehan DT, Delimont D et al. Integrin alpha1beta1 regulates matrix metalloproteinases via P38 mitogen-activated protein kinase in mesangial cells: implications for Alport syndrome. *Am J Pathol* 2008; 172(3):761-773.
40. Crawford PW, Lerma EV. Treatment options for end stage renal disease. *Prim Care* 2008; 35(3):407-32, v.
41. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):287-293.
42. de la Rosa GE, Mondragon PA, Aranda RS, Bustamante Ramirez MA. Oral mucosa symptoms, signs and lesions, in end stage renal disease and non-end stage renal disease diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(6):E467-E473.
43. Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: a case report with a review of the world literature. *J Urol* 1988; 140(1):131-133.
44. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care* 2008; 35(2):345-67, vii.
45. Duchene DA, Williams RD, Winfield HN. Laparoscopic management of bilateral page kidneys. *Urology* 2007; 69(6):1208-3.
46. Duchene DA, Winfield HN, Cadeddu JA et al. Multi-institutional survey of laparoscopic ureterolysis for retroperitoneal fibrosis. *Urology* 2007; 69(6):1017-1021.
47. Duchene DA, Winfield HN. Laparoscopic donor nephrectomy. *Urol Clin North Am* 2008; 35(3):415-24, viii.
48. Dwyer PL, Rosamilia A. Congenital urogenital anomalies that are associated with the persistence of Gartner's duct: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2):354-359.
49. Elfar M, Gaber LW, Sabek O, Fischer CP, Gaber AO. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1325-40, vii.
50. Farzaneh-Far A. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2006; 354(9):979-980.
51. Fasanella KE, Davis B, Lyons J et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(2):335-64, ix.
52. Federle MP, McGrath KM. Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(2):365-76, ix.
53. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):429-47, vii.
54. Feldmann G, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic ductal adenocarcinomas and recent implications for translational efforts. *J Mol Diagn* 2008; 10(2):111-122.

55. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J* 2006; 82(964):106-116.
56. Gaither K, Ardite A, Mason TC. Pregnancy complicated by emphysematous pyonephrosis. *J Natl Med Assoc* 2005; 97(10):1411-1413.
57. Garcia-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26(4):465-70, vi.
58. Gardner TB, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2):439-60, vii.
59. Ghosh BC, DeSantis M, Kleyner Y, Zak Y. Crossed fused renal ectopia with calculi. *J Am Coll Surg* 2008; 206(4):753.
60. Goldberger ZD, Weinberger SE, Nicosia RF, Saint S, Young BA. Clinical problem-solving. Variations on a theme. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1502-1507.
61. Gore RM, Balfe DM, Aizenstein RI, Silverman PM. The great escape: interfascial decompression planes of the retroperitoneum. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(2):363-370.
62. Habbe N, Langer P, Sina-Frey M, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):417-30, xi.
63. Hammontree LN, Whitehead K, Markert JM. Bilateral metastatic renal hemangiopericytoma ten years after primary intracranial lesion. *Int Braz J Urol* 2006; 32(3):306-307.
64. Hanna W, Tepperman B, Logan AG, Robinette MA, Colapinto R, Phillips MJ. Juxtaglomerular cell tumour (reninoma) with paroxysmal hypertension. *Can Med Assoc J* 1979; 120(8):957-959.
65. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2007-2012.
66. Harper JD, Shah SK, Baldwin DD, Moorhead JD. Laparoscopic nephrectomy for pediatric giant hydronephrosis. *Urology* 2007; 70(1):153-156.
67. Healy KA, Ogan K. Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):363-374.
68. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):543-549.
69. Hildebrandt F, Otto E. Cilia and centrosomes: a unifying pathogenic concept for cystic kidney disease? *Nat Rev Genet* 2005; 6(12):928-940.
70. Hoang TT, Qiu S, Rodriguez G. Rare cystic mucinous cystadenoma presenting as a scrotal mass. *Urology* 2007; 70(6):1223-1225.
71. Hogan A, Smyth GK, D'Arcy C, O'Brien A, Quinlan DM. Renal capsular leiomyoma. *Urology* 2008; 71(6):1226-3.
72. Holz PH, Raidal SR. Comparative renal anatomy of exotic species. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2006; 9(1):1-11.
73. Hopkins KL, Dickson PK, Ball TI, Ricketts RR, O'Shea PA, Abramowsky CR. Fetus-in-fetu with malignant recurrence. *J Pediatr Surg* 1997; 32(10):1476-1479.

74. Hoste EA, De Waele JJ. Physiologic consequences of acute renal failure on the critically ill. *Crit Care Clin* 2005; 21(2):251-260.
75. Hruban RH, Maitra A, Kern SE, Goggins M. Precursors to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):831-49, vi.
76. Huang P, Staerckel G, Sneige N, Gong Y. Fine-needle aspiration of pancreatic serous cystadenoma: cytologic features and diagnostic pitfalls. *Cancer* 2006; 108(4):239-249.
77. Ikeda K, Iyama K, Ishikawa N et al. Loss of expression of type IV collagen alpha5 and alpha6 chains in colorectal cancer associated with the hypermethylation of their promoter region. *Am J Pathol* 2006; 168(3):856-865.
78. Jacob JT, Nguyen TM, Ray SM. Male genital tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(5):335-342.
79. Jayaratna I, Munver R, Disick G, Han MW, Sawczuk I. Paraneoplastic hypertension associated with renal oncocytoma: management with cryoablation. *Urology* 2009; 73(1):209-211.
80. Jean Louis CC, Beaumont Caminos CC, Fernandez Esain BB, Gimena R, I. Tropical pancreatitis: an unusual case of chronic pancreatitis in juveniles. *Am J Emerg Med* 2008; 26(6):731-736.
81. JP MM. A Case of Crossed Dystopia of the Kidney, with Fusion. *J Anat Physiol* 1898; 32(Pt 4):652-664.
82. Kalyoussef E, Hwang J, Prasad V, Barone J. Segmental multicystic dysplastic kidney in children. *Urology* 2006; 68(5):1121-11.
83. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152(1):106-10, 110.
84. Kato K, Takashi M, Narita H, Kondo A. Renal hypertension secondary to perirenal pseudocyst: resolution by percutaneous drainage. *J Urol* 1985; 134(5):942-943.
85. Katz MH, Mortenson MM, Wang H et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach. *J Am Coll Surg* 2008; 207(1):106-120.
86. Kaufman D, Du L, Velcek FT, Alfonso AE. Fetus-in-Fetu. *J Am Coll Surg* 2007; 205(2):378-379.
87. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl):S141-S145.
88. Khalil P, Murty P, Palevsky PM. The patient with acute kidney injury. *Prim Care* 2008; 35(2):239-64, vi.
89. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):469-87, xi.
90. Kirkham AP, Ho SG, Paterson RF, Johnson MD, Chang SD. Treatment of a juxtaglomerular tumour with radiofrequency ablation. *Urology* 2008; 71(1):168-4.
91. Klatter T, Rao JY, Ribas A, Pantuck AJ. Metastatic melanoma to the kidney presenting with renal vein tumor thrombus. *Urology* 2007; 69(5):982-989.
92. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4):1189-211, xi.

93. Kobayashi A, Utsunomiya Y, Kono M et al. Malakoplakia of the kidney. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2):326-330.
94. Kobayashi M, Nakano K, Nukui A, Goto K, Morita T. Bilateral massive renal angiomyolipoma concurrent with oncocytoma in tuberous sclerosis complex associated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Urology* 2008; 72(4):948-949.
95. Korkeas F, Favoretto RL, Broglio M, Silva CA, Castro MG, Perez MD. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases. *Urology* 2008; 71(2):178-180.
96. Koushik RS, Ibrahim HN. Spontaneous subcapsular hematoma in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2006; 19(3):391-393.
97. Krasinskas AM, Raina A, Khalid A, Tublin M, Yadav D. Autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(2):239-57, vii.
98. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009; 154(2):263-266.
99. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006; 68(4):737-740.
100. Lane BR, Campbell SC, Remer EM et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: clinical, radiographic, and pathologic characteristics. *Urology* 2008; 71(6):1142-1148.
101. Larsen CP, Ejiofor MC, Walker PD. Acute kidney failure in the third trimester of pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(1):175-179.
102. Lee YJ, Oh SN, Rha SE, Byun JY. Renal trauma. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(3):581-92, ix.
103. Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):673-678.
104. Lerch MM, Zenker M, Turi S, Mayerle J. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):219-41, vii.
105. Leung VY, Chu WC, Metreweli C. Hydronephrosis index: a better physiological reference in antenatal ultrasound for assessment of fetal hydronephrosis. *J Pediatr* 2009; 154(1):116-120.
106. Liddle RA. Pathophysiology of SPINK mutations in pancreatic development and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):345-56, x.
107. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(6):763-775.
108. Marien TP, Shapiro E, Melamed J, Taouli B, Stifelman MD, Lepor H. Management of localized prostate cancer and an incidental ureteral duplication with upper pole ectopic ureter inserting into the prostatic urethra. *Rev Urol* 2008; 10(4):297-303.
109. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med* 2006; 21(11):C3-C5.

110. McArthur T, Crystal CS, Miller MA. Hydronephrosis during pregnancy. *Am J Emerg Med* 2007; 25(4):482-483.
111. McGee SM, Thompson CA, Granberg CF et al. Acute renal infarction due to fungal vascular invasion in disseminated candidiasis. *Urology* 2009; 73(3):535-537.
112. Mehta GU, Shively SB, Duong H et al. Progression of epididymal maldevelopment into hamartoma-like neoplasia in VHL disease. *Neoplasia* 2008; 10(10):1146-1153.
113. Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, Morisson-Lacombes G, Guys JM, Alessandrini P. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology* 2006; 67(3):603-607.
114. Mesrobian HG. Urologic problems of the neonate: an update. *Clin Perinatol* 2007; 34(4):667-79, viii.
115. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357(13):1316-1325.
116. Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):295-313.
117. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
118. Montgomery E, Fisher C. Paratesticular liposarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1):40-47.
119. Mookadam F, Cikes M. Images in clinical medicine. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1386.
120. Moratalla MB. Wunderlich's syndrome due to spontaneous rupture of large bilateral angiomyolipomas. *Emerg Med J* 2009; 26(1):72.
121. Morla D, Alazemi S, Lichtstein D. Stauffer's syndrome variant with cholestatic jaundice: a case report. *J Gen Intern Med* 2006; 21(7):C11-C13.
122. Mortenson MM, Katz MH, Tamm EP et al. Current diagnosis and management of unusual pancreatic tumors. *Am J Surg* 2008; 196(1):100-113.
123. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355(4):385-392.
124. Myers JN. Miliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis. *Dis Mon* 2007; 53(1):22-31.
125. Nakane K, Yuhara K, Kanimoto Y. [Renal adenoma treated with partial nephrectomy: a case report]. *Hinyokika Kyo* 2007; 53(7):473-475.
126. Napolitano LM. Images in clinical medicine. Retroperitoneal sarcoma. *N Engl J Med* 2004; 350(5):493.
127. Nasr J, Sanders M, Fasanella K, Khalid A, McGrath K. Lymphoepithelial cysts of the pancreas: an EUS case series. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(1):170-173.
128. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78(6):743-750.
129. Norris DL, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26(2):413-30, ix.

130. O'Toole T, Lowy A, Rabkin E, Chauhan S. Large pancreatic serous cystadenoma presenting with biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(6):1229-1230.
131. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91(6):1169-84, x.
132. Okasho K, Nishiyama H, Watanabe J et al. Adult wilms tumor in the renal pelvis: case report with review of the literature. *Urology* 2008; 72(5):1185-1187.
133. Oottamasathien S, Wills ML, Brock JW, III, Pope JC. Primary extrarenal nephroblastomatosis. *Urology* 2007; 69(1):184.
134. Pai CG, Alvares JF. Endoscopic pancreatic-stent placement and sphincterotomy for relief of pain in tropical pancreatitis: results of a 1-year follow-up. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(1):70-75.
135. Pais PJ, Kump T, Greenbaum LA. Delay in diagnosis in poststreptococcal glomerulonephritis. *J Pediatr* 2008; 153(4):560-564.
136. Palmer LS. Pediatric urologic imaging. *Urol Clin North Am* 2006; 33(3):409-423.
137. Paspulati RM, Bhatt S. Sonography in benign and malignant renal masses. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(6):787-803.
138. Pedicelli G, Jequier S, Bowen AD, Boisvert J. Multicystic dysplastic kidneys: spontaneous regression demonstrated with US. *Radiology* 1986; 161(1):23-26.
139. Peitsidis P, Peitsidou A, Tsekoura V, Zervoudis S, Akrivos T. Management of large retroperitoneal lipoma in a 12-year-old patient. *Urology* 2009; 73(4):797-799.
140. Perico N, Cattaneo D, Remuzzi G. Kidney injury molecule 1: in search of biomarkers of chronic tubulointerstitial damage and disease progression. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(1):1-4.
141. Perini R, Pryma D, Divgi C. Molecular imaging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):605-611.
142. Pippi-Salle JL, Langer J, Favorito LA. Unilateral renal agenesis associated with partial epididymis and vas deferens agenesis in a patient with abdominal testicle. *Int Braz J Urol* 2006; 32(2):208-210.
143. Pozzi-Mucelli R, Faccioli N, Manfredi R. Imaging findings of genitourinary tumors in the elderly. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(4):773-84, vi.
144. Prasad SR, Dalrymple NC, Surabhi VR. Cross-sectional imaging evaluation of renal masses. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(1):95-vii.
145. Pulkkinen K, Murugan S, Vainio S. Wnt signaling in kidney development and disease. *Organogenesis* 2008; 4(2):55-59.
146. Pusztaszeri M, Tornillo L, Bouzourene H. Diffuse minute clear cell proliferation in kidney: case report and review of literature. *Urology* 2009; 73(2):443-11.
147. Rajashekar A, Perazella MA, Crowley S. Systemic diseases with renal manifestations. *Prim Care* 2008; 35(2):297-vii.

148. Rao VH, Meehan DT, Delimont D et al. Role for macrophage metalloelastase in glomerular basement membrane damage associated with alport syndrome. *Am J Pathol* 2006; 169(1):32-46.
149. Reddy S, Wolfgang CL. Benign pancreatic tumors. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1359-78, viii.
150. Rindi G, Solcia E. Endocrine hyperplasia and dysplasia in the pathogenesis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):851-65, vi.
151. Ritt M, Campean V, Amann K, Heider A, Griesbach D, Veelken R. Transient encephalopathy complicating poststreptococcal glomerulonephritis in an adult with diagnostic findings consistent with cerebral vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3):489-494.
152. Ritz E. Heart and kidney: fatal twins? *Am J Med* 2006; 119(5 Suppl 1):S31-S39.
153. Rivkine E, Goasguen N, Chelbi E et al. [Cystic teratoma of the pancreas]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31(11):1016-1019.
154. Rosai J. Cullen's sign in metastatic thyroid cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(22):1767-1768.
155. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344(6):431-442.
156. Saito K, Katsumata Y, Hirabuki T, Kato K, Yamanaka M. Fetus-in-fetu: parasite or neoplasm? A study of two cases. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(5):383-388.
157. Sangthong B, Demetriades D, Martin M et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg* 2006; 203(5):612-617.
158. Schned AR, Ornvold K, Tsongalis GJ, Chobanian MC. Fatal relapse of ANCA-associated glomerulonephritis triggered by successive Epstein-Barr and varicella zoster virus infections. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5):915-922.
159. Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB et al. Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. *J Mol Diagn* 2005; 7(2):206-218.
160. Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1):27-35.
161. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008; 72(5):1077-1082.
162. Shchegolev AI, Dubova EA, Chekmareva IA, Vtiurin BV, Mishnev OD. [Cystic teratoma of the pancreas]. *Arkh Patol* 2007; 69(2):40-42.
163. Shimizu Y, Yamagata K, Koyama A. [Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN): Pathogenesis, pathophysiology, and therapy]. *Nippon Rinsho* 2006; 64 Suppl 2:403-407.
164. Simon P, Spilcke-Liss E, Wallaschofski H. Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(2):431-47, xii.

165. Siqueira RE, Oliveira EA, Silva JM, Oliveira DS, Colosimo EA. Ultrasound progression of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *Urology* 2006; 68(5):1098-1102.
166. Soloway HM. BILATERAL AND UNILATERAL RENAL AGENESIS. *Ann Surg* 1939; 109(2):267-273.
167. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):279-288.
168. Subramanian VS, Goldfarb DA. Right-sided intrathoracic renal ectopia with Bochdalek's hernia. *Urology* 2008; 72(5):1016-1017.
169. Taler SJ. Secondary causes of hypertension. *Prim Care* 2008; 35(3):489-500, vi.
170. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology* 2008; 71(1):7-11.
171. Thakkar K, Yao M. Diagnostic studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40(4):785-805.
172. Theoharides TC. Mast cells and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(17):1860-1861.
173. Tickoo SK, Gopalan A. Pathologic features of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35(4):551-561.
174. Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3):610-616.
175. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367(9506):241-251.
176. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4):803-vii.
177. Vega J, Goecke H, Tapia H, Labarca E, Santamarina M, Martinez G. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(4):628-637.
178. Vinco A, Cimaschi D, Pulcini G et al. [Mucinous cystic tumour of the pancreas. A case report]. *Chir Ital* 2006; 58(3):367-372.
179. Vourganti S, Agarwal PK, Bodner DR, Dogra VS. Ultrasonographic evaluation of renal infections. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(6):763-775.
180. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20(6):605-616.
181. Walker PD. Dense deposit disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(3):204-212.
182. Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA. Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology* 2007; 69(5):970-974.
183. Wang HP, Su WC. Images in clinical medicine. Veiled right kidney sign in a patient with Valentino's syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(10):e9.
184. Weber TM. Sonography of benign renal cystic disease. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(6):777-786.

185. Weight CJ, Chand D, Ross JH. Single system ectopic ureter to rectum subtending solitary kidney and bladder agenesis in newborn male. *Urology* 2006; 68(6):1344-3.
186. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008; 35(2):369-91, vii.
187. Wu JM, Montgomery E. Classification and pathology. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):483-4vi.
188. Xu J, Knowler WC, Devereux RB et al. Albuminuria within the “normal” range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2):208-216.
189. Yamaguchi K, Hara I, Takeda M et al. Two cases of ganglioneuroma. *Urology* 2006; 67(3):622-624.
190. Yaycioglu O, Ulasan S, Gul U, Guvel S. Isolated renal hydatid disease causing ureteropelvic junction obstruction and massive destruction of kidney parenchyma. *Urology* 2006; 67(6):1290-1297.
191. Zhang J, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of kidney cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):119-147.
192. Zhao X, Zhang J, Zhong Z, Koh CJ, Xie HW, Hardy BE. Large renal cavernous hemangioma with renal vein thrombosis: case report and review of literature. *Urology* 2009; 73(2):443.

CAPÍTULO 19

LA PELVIS.

“El amor es como tocar el piano. Primero hay que aprender a hacerlo siguiendo las reglas, después deberás olvidarlas y tocar con tu corazón”
Desconocido.

La pelvis es un anillo óseo masivo, y es conveniente considerarle como un espacio anatómico en tercera dimensión, en donde se agrupan estructuras de los órganos reproductivos, urológicos y gastrointestinales, que además de ser cobijadas por los huesos, son sostenidas por una sustancial variedad de músculos y ligamentos. Tanto la estructura ósea como su contenido, están muy bien irrigadas e inervadas por redes vasculares y nerviosas.

Es éste capítulo, además de lo órganos intrapélvicos no relacionados con el tubo digestivo, serán discutidos los genitales externos masculinos y femeninos.

Consideraciones generales anatómicas y de su desarrollo.

Particularidades anatómicas generales.

La pelvis es la parte más inferior del tronco, sobre llevando por detrás el peso de la columna vertebral que se apoya en el sacro, y apoyándose por debajo en las cabezas femorales. Tiene forma de cono, con una base que ve hacia arriba y adelante y un vértice inferior que lo hace hacia abajo y atrás. Desde el punto de vista funcional, es una prolongación del abdomen, aunque por sus características óseas, se divide en dos cavidades, una grande o mayor y otra pequeña o menor. La primera, superior, está ocupada principalmente por vísceras abdominales; la menor es mucho más estrecha. La punta truncada del cono está cerrada por el llamado piso pélvico. La frontera entre las dos cavidades se da por el reborde superior al que se le llama *anillo pélvico superior*, que se encuentra oblicuo y orientado a unos 60 grados de la horizontal, formado en continuidad con la cresta púbica, las líneas pectínea del pubis y arcuata (L. *arcuatus* = en forma de arco) del ilion, además del ala y el promontorio del sacro. Obviamente, existe una marcada diferencia entre la del varón y la hembra, ya que en ésta última está diseñada para el parto.

El piso es una hoja de músculo, al que se le denomina diafragma pélvico, en cuyo centro, se permite la salida de los deshechos corporales a través de la uretra

y el ano, y en la mujer del producto de la concepción a través de la vagina. Los músculos que le conforman son llamados coccígeo y elevador del ano, aunque para fines prácticos y funcionales se deben considerar en una unidad morfológica. El canal aponeurótico o rafe que se origina en la línea media se dirige de atrás hacia delante y de arriba abajo.

La *fascia de la pelvis*, sigue dos principios. El primero es que sobre las zonas no expansibles, es una membrana por demás dura, mientras que en las zonas que se expanden y mueven, más que una membrana se trata de una formación de tejido areolar laxo. El segundo, es que **nunca** se extiende sobre hueso desnudo.

La *fascia de las paredes pélvicas*, es una membrana gruesa que cubre a los músculos obturador interno y piramidal, uniéndose firmemente con el periostio a la altura de sus márgenes. En los demás sitios, el hueso no está cubierto de fascia, con la única excepción de la de Waldeyer (1836-1921) la cual se desprende hacia abajo de su inserción en la concavidad del sacro, para dirigirse al ampulla rectal. Los nervios espinales en la pared pélvica se encuentran por fuera de la fascia y los vasos por dentro de ella. Por ello el plexo sacro que se localiza por detrás de la fascia y por delante del músculo piramidal, no tiene que perforarla para llegar a los músculos de la nalga; por el contrario, los vasos glúteos, que están delante de ella, si la tienen que atravesar para establecer la continuidad entre la pelvis y el anca.

A pesar que la *fascia del piso pélvico*, es parte de la parietal, no se parece en nada a ella. En ésta localización debe expandirse, ya que de no hacerlo, se anularía la movilidad indispensable de los músculos de éste diafragma. La superficie del elevador del ano solo está cubierta por un tejido areolar laxo, que es idéntico al de las superficies musculares en todo el cuerpo.

Entre el piso pélvico y el peritoneo de la pelvis, se encuentran las vísceras pélvicas. En éste hueco *extraperitoneal*, lógicamente se encuentra sólo tejido areolar laxo, lo que se requiere para permitir la expansión de la vejiga, el recto y en su caso, la vagina; además de hacer posible el paso del feto durante el parto. Desde luego, esto también explica porque las infecciones de la zona se diseminan con gran rapidez. En el sitio, además se encuentran dos tipos de ligamentos. Algunos son bastante fuertes, y son el resultado de condensaciones areolares alrededor de las ramas de los vasos ilíacos y de los plexos hipogástricos, que irrigan e inervan a las vísceras. Entre ellos se encuentran los ligamentos laterales del útero y de la vejiga además de la ya mencionada fascia de Waldeyer. Otros, como el pubo-prostático y el pubo-vesical existen por sí mismo, sin relación con vasos o nervios; algunos más son los redondos del útero y los útero sacros que se caracterizan por su abundante músculo liso que se entre mezcla con tejido fibroso. Cada víscera pélvica, de acuerdo a la distensión que le caracteriza y requiere para su función, tiene una fascia floja o densa. Por ejemplo, la próstata que no se distiende, está rodeada de una membrana bastante dura, mientras que los revestimientos de la vejiga y el recto, son francamente laxos.

Consideraciones embriológicas.

La cloaca, es una estructura fetal formada por dos capas, una externa de ectodermo y otra interna de endodermo, las cuales se encuentran en contacto

íntimo, sin la intervención del mesodermo. Con ésta disposición se hace obvia su gran semejanza con la membrana oro faríngea de donde se origina la cavidad oral. La migración del *mesodermo*, “obliga” a que la cloaca se desplace hacia el periné, y precisamente el que se vaya insinuando entre las dos capas originales, permite el cierre de la porción inferior del abdomen ya que de él, se origina la porción interna de la musculatura abdominal anterior, la porción mesenquimatosa de la pared vesical, la sínfisis del pubis y los genitales externos. De fallar éste paso, la membrana cloacal se rompe, generando el llamado *complejo epispadias extrofia vesical* (CEEV). Es posible que la severidad del daño, esté en relación al momento en que se rompe la membrana, de tal forma que si esto sucede antes de 4 a 6 semanas, se genera la extrofia de la cloaca; de darse después de la sexta semana, cuando ya ha descendido el septo uro-rectal, se genera extrofia vesical y epispadias.

El crecimiento de un septo transversal, divide a la cloaca del embrión por delante en el seno urogenital ventral, y por detrás en una extensión dorsal del intestino posterior, la que está destinada a convertirse en el recto y el canal anal. La punta de ese septo transversal dará origen al *cuerno perineal*. El seno uro-genital continúa cranealmente hacia el uraco, cuya cavidad se extiende como un divertículo ciego hacia el tallo de la alantoides (cordón umbilical). De persistir permeable en toda su longitud éste vástago, puede ocasionarse expulsión de orina a través del obligo, sin embargo, habitualmente se oblitera persistiendo únicamente como un remanente fibroso llamado ligamento umbilical medio, el que por cierto se ha convertido en una importante estructura de referencia durante ciertos procedimientos quirúrgicos laparoscópicos.

El conducto mesonéfrico se abre en la parte ventral de la cloaca, lo que más adelante se transformará en el seno uro-genital de cuyo extremo superior crece el uretero. Al conducto mesonéfrico distal ubicado en el sitio de proyección ureteral, se le llama conducto excretor común. La parte superior del seno urogenital, crece y se convierte en la vejiga. El conducto excretor se dilata y es incorporado a sus paredes. La porción terminal del uretero también comparte ésta incorporación hacia la vejiga de tal manera que los conductos mesonéfricos y los uréteres se abren en cuatro orificios diferentes. Estos son los dos conductos eyaculatorios en la uretra prostática y los dos orificios ureterales en los ángulos del triángulo. La membrana mucosa entre estos cuatro puntos, se deriva por lo tanto del conducto mesonéfrico. En la mujer, los conductos mesonéfricos se atrofian y desvanecen posteriormente, pero el triángulo de la vejiga femenina se forma de la misma manera. Por lo tanto el epitelio vesical es de origen endodérmico, y probablemente el del triángulo sea mesodérmico (transformado en endodérmico), aunque desde el punto de vista histológico y funcional ambos se consideran como epitelio de transición.

La parte pélvica del conducto urogenital da origen a la uretra membranosa de la que en el varón se desprenden unos crecimientos que darán origen a la próstata, mientras que, en la contra parte femenina de la uretra distal que no se prolonga al falo, se forman durante el tercer semestre las glándulas de Skene (1838-1900) o para uretrales y sus conductos. Estas glándulas tienen como función secretar pequeñas cantidades de un material mucoide que durante el coito lubrica del meato urinario, y las cuales algunas veces son causantes de quistes congénitos.

Embriogénesis de la reproducción sexual.

De la procreación dependen la sobre vida y la evolución.

Para ello se requieren tres elementos básicos: gónadas para la formación de gametos (Gr. *gametē* = esposa, *gametēs* esposo), un **aparato genital** para que éstas se puedan hacer convergentes para lograr la fecundación y, desde luego y lógicamente de la atracción o **urgencia**, que de manera instintiva, despierta el comportamiento sexual. Prácticamente todo el contenido pélvico, con excepción del recto y el ano, está preparado para la vida heterosexual y en su caso la reproducción.

Las **gónadas** evidentemente son por demás indispensables. La determinación del sexo, dependerá del complemento cromosómico del embrión, lo que está determinado por un sinfín de eventos moleculares que dirigen el desarrollo de las células germinales, rigen su migración hacia el seno urogenital y determinan la formación del testículo en presencia de un cromosoma Y (46, XY) o del ovario en ausencia de Y, claro con la presencia de un segundo X (46, XX)

En la cresta genital, la gónada es bipotencial. Sin embargo desde el momento mismo de la concepción del producto, debe quedar establecida la base de su reproducción futura, lo que gravitará sobre la formación de gametos. Claro en base a su fórmula (46, XY o 46, XX), se tiene que diseñar el sistema reproductivo, de cuya morfogénesis dependerá por un lado el desarrollo de los conductos genitales internos y desde luego los genitales externos, hechos que permitirán años después, precisamente mediante al apareamiento, su convergencia necesaria para con ello perpetuar a la especie.

Las células germinales primordiales, aparecen de inicio en el epiblasto proximal, que es la *capa ectodérmica* del embrión. De ahí, emigran a través del tallo primitivo, hacia la base de la alantoides, para que de ahí continuar su viaje a través del intestino posterior, hacia la cresta urogenital, que será el sitio de la aparición en ambos sexos, de la gónada.

Lógicamente son dos los pasos cruciales: la formación de los testículos y el mantenimiento y diferenciación del conducto de Wolff.

La formación del testículo, y en particular la especificidad de las células de Sertoli (1842-1910) y de Leydig (1821-1908), están reguladas estrictamente por los componentes genéticos que se inician por la *región determinante del sexo del cromosoma Y* (RDSY).

Sin embargo, la diferenciación del conducto de Wolff no está modulada directamente por RDSY, ya que ella *depende de los andrógenos* que se derivan de las células de Leydig, las cuales no expresan RDSY, lo que indica que seguramente existe un intercambio de información entre las células de Sertoli y las de Leydig para asegurar la producción normal de andrógenos.

Es evidente que el sexo del embrión se determina al momento de la fecundación, sin embargo, éste empieza a mostrar características masculinas o femeninas hasta después de la séptima semana. Las gónadas aparecen en las *crestas gonadales* que se forman del mesénquima y la proliferación epitelial. Las células germinales, se originan entre las células del endodermo, las que se encuentran en la pared del saco vitelino precisamente en la vecindad de la alantoides, de donde alrededor de la quinta semana emigran hacia las gónadas primitivas, para asentarse una semana después

en la cresta genital; si esto falla, simplemente las gónadas **no** se desarrollarán. Una vez anidadas en la creta genital, se dan a la tarea de formar los cordones sexuales primitivos, que en éste estadio, aún siguen siendo idénticos en ambos sexos, es decir se deben considerar como bipotenciales.

Bajo la influencia de la RDSY, los cordones primitivos de la *gónada masculina* se sumergen profundamente en la médula de los cordones sexuales primarios, para formar a los testículos primitivos o cuerdas medulares. En el hilio de la glándula se forman unos cordones pequeños, de donde se originará la rete testis. A continuación, en su periferia, se va desarrollando una estructura blanquizca y muy gruesa de tejido conectivo, la que rodeará a los cordones testiculares ya para entonces colocados en herradura, a la que por su acción de cobertura, se le llamará túnica y albugínea por su color (*L. albus* = blanco), la cual al formarse totalmente les mantendrá aislados del epitelio circundante. Hacia la semana 16, las cuerdas ya están compuestas de células germinales primitivas y células de Sertoli. Entre ellas también se encuentran, desde la octava semana, las células productoras de testosterona, descritas por Leydig, con lo que influyen absolutamente en la diferenciación sexual, tanto de los conductos genitales como de los genitales externos. Dentro de las gónadas, probablemente bajo la influencia de algún factor aún desconocido, que seguramente es un *inhibidor de la meiosis* (Gr. *meiōsis* = disminución), probablemente producido por las células de Sertoli, las células germinales XY entran en una fase de reposo (Go) del ciclo celular, la que perdura hasta después del nacimiento, cuando las células germinales masculinas reinician su ciclo con divisiones meióticas, en la que se dividen el número de cromosomas en dos mitades para que se produzcan las espermatogonias haploides (Gr. *Haploos* = simple, sola). Las células de Sertoli secretan proteínas entre las que se encuentran citoquinas, la *sustancia inhibidora de células del conducto de Müller* (1801-1858), y el factor 1 de crecimiento semejante a la insulina, productos que hasta en la pubertad fomentarán, bajo la influencia de gonadotropinas como la hormona folículo-estimulante y la hormona luteinizante de la pituitaria, a esas células germinales para que completen la *espermatogénesis*.

Precisamente, al mismo tiempo y edad, los cordones testiculares se canalizan y se forman los conductos seminíferos, los cuales se unen a los de la rete testis, que a su vez se continúan con los conductos eferentes, remanentes de los túbulos excretores del sistema mesonéfrico. Estos establecen la comunicación entre la rete testis y el conducto de Wolff (mesonéfrico) y se convierten en el conducto deferente. Además de RDSY, participan otros genes como SOX9 y WT1, cuyas fallas, resultan en los llamados *síndromes de disgenesia gonadal*, en los cuales la falta de diferenciación gonadal se combina con el desarrollo de órganos genitales femeninos. Sin embargo, a pesar de que impiden la diferenciación testicular, **no** favorecen una verdadera diferenciación ovárica.

n la *gónada primitiva femenina*, no interviene el cromosoma Y. Precisamente, por su ausencia, las cuerdas sexuales primitivas forman racimos celulares irregulares, separados entre si, que contienen células germinales primitivas en la médula de la mentada gónada femenina. Después desaparecen, y su lugar es reemplazado por un estroma vascular denominado médula ovárica. La superficie del epitelio sigue proliferando (lo que no sucede en el testículo), por lo que

generan las cuerdas corticales, alrededor de la séptima semana. Éstas penetran en el mesénquima vecino, pero no se profundizan. En el cuarto mes, se empiezan a separar formando otros agrupamientos de células que individualmente rodean a una o más células germinales, de las cuales se derivan las oogonias, mientras que el epitelio circundante desciende para dar origen a las células foliculares. Las células germinales, entran en los estadios iniciales de la división meiótica, la cual se encuentra detenida al momento del nacimiento en la profase I. En éste momento, las sobrevivientes son rodeadas por una sola capa de células somáticas de la granulosa. Durante la pubertad, se establece una comunicación entre las células de la granulosa y los oocitos, para que ese primordio folicular en descanso, se estimule, bajo la influencia de la hormona folículo estimulante, para que crezca hacia los folículos primarios, secundarios y preovulatorios. Al mismo tiempo el oocito produce un factor 9 de crecimiento y diferenciación, el que junto con algunas proteínas de la zona pelúcida actúan en sinergia con productos de las células de la granulosa, los que son muy parecidos a los producidos por las células de Sertoli, con lo que mantienen al oocito y controlan la ovulación.

La *diferenciación genital*, es la segunda fase en la preparación de la reproducción sexual y está regulada hormonalmente.

La testosterona emplea un receptor de testosterona ligado a X, para ocasionar el desarrollo positivo de los conductos de Wolff, y con ello formar al conducto deferente, epidídimo y vesículas seminales. Por la acción de la 5 α reductasa, la *dehidro testosterona*, actúa sobre los órganos blancos de la testosterona, y es la responsable de inducir la diferenciación del pene y del escroto, para lo que emplea el mismo receptor a andrógenos que la testosterona, pero con una afinidad 10 veces mayor. Éste receptor a andrógenos, es muy susceptible a varias mutaciones que pueden cambiar la sensibilidad, incluso llegando en algunos casos a la insensibilidad absoluta, en los cuales los pacientes no tienen los conductos de Müller, pudiendo variar la masculinización desde la ausencia completa si es que la insensibilidad a andrógenos es absoluta, o ser normal a excepción de la presencia de ginecomastia. En contraste marcado, sólo existe un solo caso reportado de defectos en el receptor a estrógenos, lo que hace pensar que estos juegan un papel estratégico para la sobre vida fetal.

En el feto femenino, los conductos para mesonéfricos (mullerianos) tienen una porción craneal que se abre en la cavidad abdominal y una horizontal que se cruza con el conducto mesonéfrico, originándose de ambas la trompa uterina. Una tercera porción, la caudal se dirige hacia la línea media, arrastrando consigo el peritoneo parietal, para unirse con la contra lateral para formar el útero, cérvix y la porción superior de la vagina. Sus extremos craneales persisten uniéndose a las trompas uterinas generadas por las dos primeras. El peritoneo que arrastra será el llamado ligamento ancho, que divide a la pelvis femenina en las fosas utero vesical por delante y la utero sacra por detrás. Los conductos mullerianos mencionados están cubiertos por una capa de mesénquima de donde se genera el músculo uterino, y el revestimiento seroso de éste dará origen a su recubrimiento peritoneal, que desde luego no llega al extremo cervical. Los dos tercios distales de la vagina se generan en el sitio en donde los conductos para mesonéfricos se unen con el

seno urogenital, en donde aparecen los bulbos vaginales que se van proyectando hacia arriba, formando una placa vaginal que es sólida de inicio, pero que para el quinto mes ya está totalmente canalizada. El sitio de donde se desprende la placa vaginal, se adelgaza considerablemente de tal manera que se forma un diafragma muy delgado con un recubrimiento superior de células vaginales y otro inferior de células epiteliales, que se conoce como *himen*. Con ello queda claro que se requieren fusiones laterales y longitudinales, seguidas de reabsorción; el mínimo error en el proceso, puede dar lugar a una falla de fusión o de canalización. En el varón ocasionalmente se encuentra un remanente del conducto mülleriano, al que se le conoce como apéndice testicular, los que de existir, durante la adolescencia, y seguramente por los cambios que sufren por la estimulación hormonal del periodo, se pueden torcer, generando con ello un cuadro escrotal agudo.

En la mujer, los restos del conducto de Wolff desaparecen, sin embargo en ocasiones persiste (1 de cada 3 mujeres adultas) algún remanente pequeño en la pared vaginal o uterina, que puede dar origen a algún quiste como el de Gartner que se presenta como una masa interlabial translúcida que se proyecta por el introito vaginal, o incluso llena a la vagina. La mayoría de estos quistes drenan espontáneamente, pero en ocasiones requieren de drenaje quirúrgico, sin embargo habrá que hacer el diagnóstico diferencial ya que se suelen confundir con ureteroceles ectópicos.

Ocasionalmente en el varón también se encuentran algunos remanentes del conducto wolffiano a los que se les conoce como *apéndices del epidídimo*, los que habitualmente pasan desapercibidos, pero que se asocian a otras malformaciones como podría ser un uréter ectópico que drena hacia el conducto deferente. En ocasiones se tuercen y también son causa de un cuadro escrotal agudo.

Las malformaciones congénitas de los órganos *genitales externos*, es la segunda causa de defectos al nacimiento, pero aún no se comprenden del todo los mecanismos que rigen su desarrollo, al igual que los de la formación de la uretra.

Los genitales externos, son unos "*apéndices corporales especializados para la fertilización interna*". Su desarrollo se puede dividir en dos fases, una inicial independiente de andrógenos, y otra tardía de naturaleza sexual totalmente dependiente de ellos.

En la fase inicial, el primordio de los genitales externos, llamado *tubérculo genital* (TG), es idéntico en ambos sexos y es obvio que se requiere de una gran coordinación entre el mesénquima derivado del mesodermo y la prolongación de la uretra de origen endodérmico dentro de una cápsula de epitelio ectodérmico, para llegar a feliz término en la conformación de lo que será básicamente lo que distingue a ambos géneros.

Su desarrollo inicia alrededor de la cuarta semana de gestación, cuando las dos protuberancias genitales aparecen a ambos lados de la cloaca, las cuales se fusionan para dar origen al TG, dentro del cual se encuentra una proyección de endodermo cloaca que formará a la uretra. En ambos sexos sucede lo mismo y no hay manera de diferenciarlo en ésta edad gestacional lo que hace suponer que todo ello depende del mismo programa genético. Sin embargo a partir de ese momento, la uretra masculina se canaliza, lo que obviamente requiere señalización androgénica, mientras que en la mujer persiste como una cuerda sólida.

En el *varón*, el falo (Gr. *phallos* = pene) resulta del alargamiento del TG, el cual tiene en su punta un apéndice de ectodermo. A la sexta semana de gestación en su parte ventral, aparece la canaladura uretral de cuyos bordes se desprenden los pliegues uretrales, los que a su vez son continuación de los pliegues urogenitales que rodeaban a la membrana uro genital. La canaladura uretral de inicio, sólo se extiende parcialmente a lo largo del TG que está alongándose, para terminar en la placa uretral que es una formación sólida de epitelio que se proyecta hacia el glande, para canalizarse y extender la canaladura uretral distalmente. Es posible que el revestimiento de esa canaladura sea de origen endodérmico. La importancia de que todos estos pasos se cumplan es evidente, ya que de no suceder en su totalidad, se impiden la fusión de los pliegues uretrales en la línea media, que es el siguiente paso determinante para formación adecuada de la uretra. El complemento indispensable para el desarrollo adecuado del caño de la orina, es la *invaginación* de las células del apéndice ectodérmico del extremo distal de la uretra para formar la fosa navicular, que se extiende hasta lo que es la válvula o pliegue de Guérin (1817-1895). Aunque sean independientes uno del otro, ambos son insustituibles.

El *escroto* se empieza a formar cuando la cloaca se divide entre en el seno urogenital y el canal ano rectal. En ambos lados de los pliegues urogenitales, se forman unas tumefacciones denominadas pliegues labio-escrotales, los cuales alrededor de la doceava semana se fusionan en la línea media, dando origen al rafe escrotal en la piel, y a las dos bolsas separadas entre sí por el tabique escrotal.

En la *mujer*, dado que no existen receptores androgénicos, el periné primitivo no se alarga, y lógicamente nada se fusiona en la línea media. El TG, se convierte en un falo pequeño, que se dobla hacia abajo, dando origen al clítoris, los márgenes de la membrana uro genital forman el vestíbulo vaginal, los pliegues uretrales rudimentarios generan los labios menores y los labios escrotales, a los mayores.

Las gónadas se empiezan a desarrollar entre la séptima y la octava semana en el mesonefros de la pared abdominal posterior a la altura del riñón embrionario que aún no ha emigrado hacia la fosa renal definitiva. De ahí, empiezan su migración hacia abajo, dirigiéndose durante varias semanas hasta alcanzar su localización anatómica. De inicio, el testículo y ovario se parecen, y ambos se desplazan distalmente, por lo que tienen los mismos ligamentos, uno dorsal también llamado suspensorio craneal y otro ventral.

En el caso del *testículo*, el ventral en su momento dará origen al gubernaculum (L. *tímón*), el cual tiene una buena cantidad de tejido mesenquimatoso, con su extremo distal anclado a la altura de lo que será el canal inguinal en la parte inferior de la pared abdominal. De esa zona, mientras que el riñón se desplaza hacia arriba, la gónada masculina (sin recubrimiento peritoneal), y que ya recibe su irrigación de la aorta abdominal, se “queda atorado”, anclado por el gubernaculum testis que crece hacia la protuberancia escrotal, para que por ahí de las 12 semanas de gestación, el testículo inicie un viaje por demás, importantísimo, durante el cual se va produciendo un acortamiento del propio gubernaculum, hasta llegar al anillo inguinal profundo (externo), en donde posiblemente por la propia presión abdominal, se vea desplazado hacia el canal inguinal, a través del cual se dirige al escroto, en donde es muy posible que al seguir el acortamiento del gubernaculum,

logre el descenso total hacia la bolsa escrotal, a donde llegará 21 semanas después. Es muy posible que todo éste mecanismo se encuentre mediado hormonalmente por la acción de los andrógenos y de la sustancia inhibidora del conducto mülleriano (SICM). El gubernaculum finalmente se adhiere al escroto antes de desaparecer. Claro, al ir pasando el testículo desde el anillo inguinal, literalmente va *empujando* a todas las estructuras por las que pasa, de tal manera que desde que llega al anillo inguinal profundo, se proyecta el peritoneo a manera del proceso vaginal, al que se van sumando los equivalentes de las capas faciales, de tal manera que en el escroto, quedan de fuera hacia adentro las del oblicuo externo, del oblicuo interno, y la fascia transversal, que en escroto se llaman en el mismo orden, fascia espermática externa, cremaster (fascia y músculo), y fascia espermática interna; el peritoneo forma la túnica vaginal. Dado que el músculo transversal del abdomen en ésta zona “brinca” en forma de arco, no es desplazado y en consecuencia no existe su equivalente en las capas del escroto. La comunicación con el abdomen normalmente se cierra inmediatamente después del nacimiento.

El *ovario* también desciende, pero se detiene a la altura del anillo de la pelvis verdadera. Debido a la falta de andrógenos, el ligamento craneal no desaparece, y dará origen al llamado ligamento suspensor del ovario. El ligamento ventral del ovario embrional, que es una estructura semejante al gubernaculum, se extiende desde el polo inferior de la gónada hasta la fascia subcutánea de los que serán los pliegues labio-escrotales. También pasa a través de las capas de la pared abdominal, y *sin* acortarse, da origen al ligamento redondo, el que si bien no jala al ovario, si lo ancla en la pelvis.

La diferenciación del *comportamiento sexual*, sea instinto, pasión o amor, no se puede explicar simplemente por aspectos anatómicos, si bien su desarrollo adecuado es determinante para la procreación. Sin duda, este complejo de emociones y cambios físicos en preparación al apareamiento, es de los tres factores elementales de la reproducción, el más difícil de explicar y comprender.

Se considera que a más tardar a los tres años de edad el pequeño sabe cual es su identidad sexual, aún sin tener una sexualidad manifiesta. Se ha considerado que ello es básicamente psicológico, y depende de la apariencia de los genitales externos, los que a su vez motivan a que todos los individuos alrededor del menor, “a simple vista” adopten un comportamiento de género hacia el, en cosas tan simples aparentemente, como es el empleo de la “A” en niña o de la “O” en niño

Sin embargo, podría no ser el caso, por lo menos no del todo, ya que estudiando dos alteraciones por deficiencias, una de 5α -reductasa y otra de deshidrogenasa 17β hidro-esteroidea, se ha observado que las niñas que las padecen, a pesar de tener una apariencia francamente femenina y ser educadas como mujercitas, al llegar a la pubertad sufren una virilización dramática, adoptan la identidad masculina, y se comportan como varones. Igualmente existen casos en los cuales algunos niños pequeños son criados como niñas después de la pérdida traumática de los genitales o por extrofia cloacal grave, los que al llegar a la adolescencia, se comportan como varones. Obviamente con estos ejemplos, se hace obvio que las hormonas tienen algo que ver con la *sexualización cerebral*.

Existen otros componentes de la sexualidad humana que no se entienden del todo.

El *erotismo y el deseo sexual* (libido) en los varones dependen, por lo menos en parte, de la testosterona sin que quede clara la intervención de los estrógenos. Sin embargo, en las mujeres no existe la misma dependencia a ellos, pareciendo que la testosterona también puede ser un factor importante en la excitación y el deseo sexual, aunque en ellas, aunque no de manera universal, también es importante el romance, la intimidad, el cariño y la relación. Dicho sea de paso, esto aunque también con sus excepciones, suele ser igualmente valorado por la mayoría de los varones.

La *selección de la pareja*, es una verdadera incógnita, y si bien es cierto que el propósito específico de preservar al conglomerado humano, requiere de la actividad heterosexual, desde el inicio de la mismísima historia de la humanidad, han existido evidencias claras que pueden existir otras alternativas, para la manifestación del cariño, las expresiones de la dulzura, el despertar de la pasión, y claro la realización del amor. Así mismo, durante las últimas décadas, el abatimiento impresionante de la cifras de natalidad entre algunos grupos demográficos, ha hecho evidente que el deseo de reproducirse, puede ser reprimido voluntariamente sin gran dificultad, incluso de manera indefinida, a grado tal que actualmente se considera un comportamiento deseable en los países desarrollados, muchas veces más manifiesto en las mujeres que desean incorporarse al mercado del trabajo.

Consideraciones anatómicas particulares.

La vejiga urinaria.

Es una estructura extraperitoneal, rodeada por grasa; el peritoneo cubre únicamente su cúpula, y la pared está formada por el uro-epitelio (urotelio) que le recubre en toda su superficie interna, una lámina propia vascular, además de una capa muscular especializada (muscularis propia) y la adventicia (L. *adventitious* = desde afuera) formada por tejido conectivo.

La capa de músculo liso se denomina *detrusor* (L. *detrudere* = empujar hacia abajo) y su diseño es específico para que éste reservorio pueda cumplir con su función, tanto de almacenamiento como de vaciamiento, para lo que se requiere, por un lado de su distensión paulatina y desapercibida para irse llenando lentamente, y por el otro de una contracción uniforme y sostenida de toda la masa muscular, lo que no podría hacer si tuviera movimientos peristálticos. Éste músculo liso especializado tiene tres capas de fibras, una media circular que está rodeada por fuera y por dentro por fibras longitudinales.

Lógicamente, el almacenamiento de orina necesita de una baja presión vesical, para que una vez que se llena (o se crea prudente y oportuno vaciarla), se despierte la necesidad de orinar, de tal manera que la sensibilidad es otro componente indispensable, para que finalmente se dé lugar a la contracción continua y sostenida del músculo vesical, la que debe ser correspondida por el abatimiento de cualquier resistencia al flujo. Precisamente la presión intravesical normal durante la micción va de entre 35 a 50 cm de agua, estando siempre incluso en útero, en los rangos altos en los varones. La micción sin duda, implica la integración, nada simple, de la innervación simpática, para simpática y somática, que finalmente está controlada

por la interacción entre la médula espinal, el tallo cerebral, el mesencéfalo y claro las estructuras corticales.

La mucosa, debe adaptarse a los cambios de volumen por lo que es floja y fácilmente distensible requiriendo de un epitelio impermeable a la orina, como lo es el de transición, que además no tiene glándulas ni muscularis mucosa (submucosa), apoyándose directamente en la membrana basal de la lámina propia, que es una mucosa muscular con fibras musculares lisas, lo que explica porque cuando está vacía, los pliegues son gruesos y la razón por la cual desaparecen cuando se llena. Precisamente en esa *muscular mucosa*, se encuentran los llamados nidos de von Brunn (1849-1895) que son unos racimos ramificados que *semejan* sin serlo, glándulas de epitelio de transición.

El urotelio, conforma una barrera indispensable entre la pared vesical y la orina y sus solutos. Normalmente tiene entre 3 y 7 capas de células de transición, las que descansan en la membrana basal compuesta de matriz extracelular. La más superficial contiene unas células planas llamadas en *sombrilla*. La configuración de todas las células varía de planas a cuboidales, dependiendo de la distensión o contracción de la vejiga.

Existe un moco en su superficie que es básico para ésta función de reservorio urinario y cuya actividad biológica depende de componentes polisacáridos aniónicos que son muy hidrofílicos, por lo que atrapan el agua en la capa externa de las células en *sombrilla*. Esa agua atrapada es precisamente la interfase crítica entre la orina y la vejiga; y con ello se tiene la certeza que el intersticio vesical está protegido. La alteración de la barrera urotelial ocasiona la migración de algunos solutos urinarios, pero en particular del potasio, que al despolarizar a los nervios y los músculos generan lesión tisular.

En ambos sexos la forma de la vejiga, su capacidad y la disposición del trigono son idénticas. Ésta última zona triangular, localizada entre los dos orificios ureterales y el interno de la uretra, se distingue del resto, en que no se destensa (al igual que su fascia que es dura y firme) cuando el reservorio se empieza a llenar. Mientras el trigono permanece sin cambio, el resto al irse llenado, se desplaza hacia arriba y va empujando al peritoneo por lo que cuando surge por arriba del pubis, se pone en contacto por delante con la fascia preperitoneal, característica anatómica que permite el acceso directo al reservorio lleno, por la llamada vía *extraperitoneal suprapúbica*.

La vejiga vacía o semi llena, se relaciona por delante con el espacio retropúbico prevesical, al que también se le conoce como de Retzius (1796-1860), en el que sólo hay tejido areolar y algunas venas. Debido a los ligamentos vesicales laterales y de la próstata, el trigono masculino es literalmente inmóvil y la fascia constituye ahí el límite superior de la fascia recto vesical, también llamada de Denonvilliers (1808-1872).

El trigono femenino, a diferencia del masculino, si se desplaza un poco más ya que se relaciona con el cuello uterino y la cúpula vaginal.

Los orificios ureterales, están a la misma altura, en los extremos de la *barra interureteral*. Estos orificios **no** impiden el reflujo de orina hacia el uretero por la contracción de un esfínter, ya que para ello cuenta con unos pliegues mucosos

que actúan como una válvula que se abre para dar paso a los chisguetes de orina, cerrándose de inmediato.

Es conveniente recordar que la *alantoides* (Gr. *allas* = gen, *allantos* = salchicha + *eidós* = forma) aparece por ahí del día 16 de la gestación como una bolsa hacia fuera de la pared caudal del saco vitelino, la que por uno de sus extremos se continua con la cloaca ventral y por el otro llega al ombligo; ésta estructura constituye precisamente la parte intraembrional de la alantoides. Como se recordará, la porción ventral de la cloaca dará origen a la vejiga urinaria después de que ésta es dividida por el septo urogenital, por lo tanto la vejiga original se extiende en esa etapa hasta el ombligo. No se conoce el momento exacto en el que se cierra, pero se piensa que a medida que la vejiga desciende hacia la pelvis su ápice se va estrechando de tal forma que entre el cuarto y quinto mes de gestación, ya sólo subsiste un conducto epitelizado y fibro muscular, que en general se cierra después de la semana 32 y del que al nacimiento sólo permanece una pequeña cuerda fibrosa, aunque en hasta el 70% de los casos, se puede identificar una luz estrecha con recubrimiento epitelial de transición. Normalmente mide de 3 a 10 cm en longitud y tiene un diámetro de entre 8mm y 10mm. Se trata de una estructura tubular que tiene tres capas, una interna cubierta por un epitelio especializado transicional, la media de tejido conectivo y la externa que es la continuación del detrusor. En el adulto, a éste remanente embrionario, se le denomina ligamento umbilical medio y trascurre en el espacio de Retzius entre la fascia transversal y el peritoneo.

La irrigación arterial se hace a través de las arterias vesicales superior e inferior y algunas ramas pubianas provenientes de la arteria epigástrica. El drenaje venoso se hace a través del plexo vesical y en ambos sexos terminan vaciándose finalmente en las venas ilíacas internas. El drenaje linfático, se hace, siguiendo el trayecto de las arterias. Su inervación proviene de los dos componentes del sistema nervioso autónomo.

El uréter pélvico cruza el anillo pélvico superior a la altura de la bifurcación de los vasos ilíacos comunes, justo por encima de la articulación sacro-coccígea. De ahí se dirige hacia la espina del isquion, pasando en contacto con el peritoneo hacia el fondo de saco de Douglas (1675-1742), en donde “corrige el rumbo” dirigiéndose hacia delante para entrar oblicuamente en la vejiga. Las únicas estructuras que pasan por delante de él, son en la mujer, la arteria uterina y en el varón el conducto deferente. Afortunadamente para el ginecólogo, cuando el útero se jala hacia arriba, el uréter se queda abajo, de ahí el dicho entre cirujanos de que “*si quieres ser feliz . . . jala la matriz*”.

La uretra.

La porción prostática de la *uretra masculina*, se desarrolla con el trigono vesical mediante la incorporación de los conductos mesonéfricos y se extiende hasta la desembocadura de los conductos eyaculadores. Desde éste sitio (al igual que la femenina) hasta la membrana perineal, se deriva del seno uro-genital de la cloaca y por ello tiene una composición endodérmica. La porción membranosa, es la más corta y menos distensible, estando rodeada por el esfínter externo, que además de los vasos, nervios y el músculo perineal transverso, representa al diafragma urogenital. El esfínter interno se localiza precisamente en el cuello vesical.

La uretra en promedio en el varón adulto tiene unos 16 cms de longitud, mientras que en el recién nacido suele ser de sólo 5 o 6 cm. La porción proximal es amplia, precisamente por ello se llama *bulbar*, y ahí desembocan las glándulas bulbo-uretrales o de Cowper (1666-1709), que están ubicadas entre las fibras estriadas del piso pélvico y son productoras del líquido mucoide claro que se libera durante la fase de estimulación sexual masculina; su conducto principal drena por debajo del diafragma urogenital. Un poco más distal, en las paredes de la uretra membranosa, a todo su alrededor pero con predominio superior, se abren las numerosísimas glándulas de Littré (1658-1725). Hacia el exterior se encuentra la *fascia profunda del pene*, que se continúa con la de Colles (1773-1843) en el periné, y con la de Scarpa en el abdomen a la que también se le llama de Buck (1807-1877) El glande peniano, es perforado por el tubo ectodérmico que se une con la porción endodérmica del pene, y la mucosa uretral está cubierta en casi toda su extensión por un epitelio de transición, siendo la única excepción, la porción dilatada del glande en donde éste es escamoso estratificado.

La *uretra femenina*, es muy corta (3.5 cm). Su mucosa está cubierta por epitelio de transición, encontrándose algunas glándulas para uretrales pequeñas (Skene), las que no se parecen en nada con la próstata, pero que se han considerado como sus equivalentes, y que van desde 6 hasta 30 con sus respectivos conductos.

El músculo liso que integra la pared de ambas uretras, proviene del mesodermo.

Entre los *tejidos y estructuras indispensables para la reproducción* en los machos, se encuentran la próstata, vesículas seminales, conductos eyaculadores, y las glándulas bulbo uretrales y ampulares.

La próstata.

La próstata (Gr. *Prostates* = el que pone antes) es sin duda un órgano vital para la reproducción, y se le encuentra en todos los mamíferos machos.

Embriológicamente se origina del seno urogenital y se empieza a desarrollar diez semanas después de la fecundación bajo la influencia de la 5 α dehidrotestosterona.

La porción inferior que se conoce como el ápice, se continúa con el esfínter uretral estriado. El cuello de la vejiga se une a la porción superior (base) de glándula. Por detrás y a los lados, se encuentra rodeada de una cápsula que es una capa submilimétrica de colágena, elastina y músculo liso. En el adulto joven, su peso promedio es de 20 g y mide 3x4x2 cm.

La uretra prostática, cubierta con epitelio de transición y rodeada por músculo liso, abraza al atravesarla, a la superficie anterior de la glándula. Más o menos a la mitad de ella, la uretra va adoptando un ángulo de 30° hacia delante a medida que se desplaza de la vejiga al meato. Ésta curva le divide en una porción proximal y otra distal. La proximal está rodeada por músculo liso engrosado al que se le llama el esfínter preprostático o esfínter uretral interno involuntario. Justo después del ángulo de la uretra, a donde empieza la uretra prostática distal, se encuentra el verumontanum (L. *cresta montañosa*), como se llama a una proyección de la pared posterior de la uretra prostática. Precisamente en el centro del verumontanum se encuentra el utrículo (L. *utriculus* = bolsa pequeña) que es un remanente mulleriano y se considera el homólogo masculino del útero y la vagina. Los dos

conductos eyaculatorios, que resultan en cada lado de la unión de cada una de las vesículas seminales con cada vaso deferente, recorren aproximadamente dos centímetros desde la base la próstata hasta la uretra prostática media, para drenar en el verumontanum.

La próstata tiene tres zonas distintas, una transicional, otra central y una periférica, que son de origen embrionario diferente y de distinta histología, por lo que no es de extrañar que en ellas se originen enfermedades distintas.

La *central*, que tiene forma de cono, se extiende desde la base vesical y rodea a los conductos eyaculatorios hasta que estos se insertan en el verumontanum. Se piensa que esta zona es de origen wolffiano y aporta el 25% al volumen de la glándula. Precisamente ese origen embrional podría ser la causa por la cual sólo entre el 1% y el 5% de los adenocarcinomas prostáticos, se originan de la zona central.

La zona *transicional* rodea a la uretra proximal (preprostática), y en los jóvenes contribuye con entre el 5% y 10% del tejido glandular prostático. Se piensa que es de origen endodérmico y es el sitio de la hipertrofia prostática en los hombres mayores, así como el asiento de hasta el 20% de las neoplasias malignas.

La zona *periférica* se origina del mesodermo y como su nombre lo dice, está localizada en la porción posterolateral de la glándula. Es la que contribuye con la mayor cantidad de parénquima y no sólo es el sitio en donde se localizan más las infecciones, ya que también suelen crecer ahí hasta el 70% de los adenocarcinomas.

La próstata contribuye con el 15% (~0.5 ml) del volumen del eyaculado. Las secreciones son ricas en ácido cítrico, zinc, y proteínas secretorias prostáticas, incluyendo el antígeno prostático específico (APE), y una enzima proteolítica para la licuefacción del semen, que actúa sobre la seminogelina.

En toda la glándula se encuentran fibras musculares, pero en la parte superior de la próstata y el cuello vesical se ubica un esfínter que tiene una función meramente de índole reproductiva, ya que está diseñado para contraerse durante la eyaculación, obviamente su resección, inevitable durante la prostatectomía, ocasiona eyaculación retrógrada y en consecuencia esterilidad. El músculo estriado se halla en la unión de la próstata con la uretra membranosa, y tiene forma de herradura con su porción más voluminosa dirigida hacia delante.

La *fascia prostática*, derivada de la fascia pélvica, es una membrana densa y dura que cubre a la glándula en su totalidad. La que se interpone entre el recto y ella, tiene un origen distinto, lo que se entiende porque en el feto, el espacio recto-vesical se extiende hasta el piso pélvico, de tal manera que la fusión de las dos capas de este “foso” hacen que éste se vuelva menos profundo, y las capas fusionadas persistan como una membrana entre el pozo y el piso pélvico, que cubre a las vesículas seminales, incorporándose por debajo a la fascia de la propia próstata. Como ya se señaló, esto corresponde a la fascia de Denonvilliers, sobre la que se desplaza libremente la cara anterior del recto y que corresponde a la que se palpa por medio del tacto rectal.

La irrigación arterial prostática, se deriva de las arterias vesical inferior y recta media, y las venas les acompañan para drenar en el plexo prostático.

Conducto deferente.

Es una estructura con una pared muscular bastante gruesa que entra al abdomen a la altura del anillo inguinal profundo, y pasa por la pared lateral y el piso pélvico, para llegar por la parte posterior de la vejiga, sin que en todo este trayecto, exista alguna estructura que se interponga entre él y el peritoneo. Pasa por encima del uretero, se acerca al contra lateral, dilatándose ambos en una zona ampular que los espermatozoides usan de almacén, la que está colocada entre las vesículas seminales. En su porción inferior, se unen con la zona de desagüe de las vesículas y entre ambas originan al conducto eyaculatorio, que se abre en la cresta prostática.

Vesículas seminales (VSe)

Falopio las describió por primera vez en 1561. Originadas por el conducto mesonéfrico, son unos sacos alargados, lobulados, con paredes de músculo liso, que se encuentran pegados a la base de la vejiga por encima de la próstata; lógicamente están cubiertas por la fascia de Denonvilliers. Cada una se une con el extremo inferior de los conductos deferentes para dar origen al conducto eyaculatorio. Internamente se encuentran recubiertas de una delicada membrana mucosa con epitelio columnar alto, dispuesta en pliegues acentuados lo que le da una apariencia de panal de abejas. La pared es de músculo liso, y sus fibras motoras son de naturaleza simpática; la pérdida de ésta inervación es otra de las causas de esterilidad masculina. El líquido seminal constituye el 66% del volumen del eyaculado, y es rico en fructuosa y seminogelina, que contribuye a la coagulación del semen.

Los conductos eyaculadores.

Se trata de un par de estructuras tubulares una de cada lado y simétricas entre sí, cuya pared tiene bastante colágena y que se inician a la altura del sitio en donde el deferente se une a la vesícula seminal. Se divide en tres tramos, uno proximal que es extraprostático, uno intra prostático y uno muy corto dentro del verumontanum cercano a la uretra. **Ni tiene** válvulas, ni un esfínter muscular en el orificio distal, ya que pierde su capa muscular durante su trayecto intraprostático. Lo que realmente impide el reflujo de orina y evita el derrame del eyaculado, es el ángulo agudo en el que se inserta en la uretra. Sus relaciones con la vesícula seminal son muy semejantes a las de la vejiga con la uretra. Desde el punto de vista funcional, la vesícula seminal opera de manera muy semejante al de la vejiga. Así como el vaciamiento vesical se puede ver comprometido por un taponamiento prostático o de otra naturaleza, también puede existir algún bloqueo del vaciamiento ya sea funcional o neurológico de la vesícula seminal, tal y como se genera la disfunción del vaciamiento vesical ocasionado por una miopatía del detrusor.

El útero.

Se divide en fondo, cuerpo y cérvix; entran a él las trompas de Falopio y el cuello se insinúa y abre en la cúpula vaginal. El fondo y el cuerpo están cubiertos de peritoneo. El cuello es una prolongación del cuerpo y está “abrazado” por la cúpula vaginal. El canal del cuello comunica a la cavidad endometrial con el exterior y en

consecuencia con el aire ambiente. Por delante, la porción inferior del cuerpo y la porción supravaginal del cérvix, están unidos a la vejiga, mientras que por detrás, se encuentra libre extendiéndose el recubrimiento peritoneal más allá del cérvix cubriendo la zona del fondo de saco posterior de la vagina, justo en el fondo del saco de Douglas. La irrigación principal se hace por medio de la arteria uterina, rama de la iliaca interna, que se dirige hacia adentro, por el piso pélvico, en la base del ligamento ancho y por *encima* del uretero, llegando al útero en la porción supravaginal, de donde se dirige hacia arriba, entre las hojas del mismo ligamento ancho, a los lado del cuerpo hasta la entrada de la trompa, en donde se anastomosa con la arteria ovárica. El drenaje venoso, sigue a la arteria a lo largo del borde inferior del ligamento ancho, para vaciarse en la vena iliaca interna, habiéndose comunicado ampliamente con los plexos rectales y vesicales. Los linfáticos pasan con la arteria hacia el grupo ganglionar de la iliaca interna. Los ligamentos más importantes del útero, ya mencionados, son el redondo y los útero-sacros, a los que se suman, con gran importancia quirúrgica los laterales, formados por engrosamientos de tejido conectivo que rodea a la arteria y venas uterinas, localizados en la base del ligamento ancho, y que se extienden desde ambos lados del cuello hasta la pared pélvica; también se les conoce como ligamentos de Mackenrodt (1859-1925).

Las trompas uterinas.

En su extremo libre se abren a través de la fimbrias, en lo que se llama infundíbulo. El extremo uterino es intramural. Están formadas por músculo liso, y cubiertas por una membrana mucosa con múltiples pliegues. La superficie epitelial es del tipo columnar ciliado, sin embargo se tiende a aplanar hacia el extremo ampular.

El ovario

Es más pequeño que el testículo, y se proyecta a la cavidad abdominal detenido por la hoja posterior del ligamento ancho, que se denomina meso ovario. Ésta gónada, se pone en contacto con el peritoneo de la pared lateral de la pelvis, entre los vasos iliacos externo e interno, justo sobre el nervio obturador que inerva a ese peritoneo, lo que explica el dolor referido del ovario a lo largo de la distribución cutánea del mismo, es decir desde la cara interna del muslo hasta la rodilla. Ya se mencionó al ligamento redondo que adosa al ovario al ángulo superior del útero y que es el remanente del gubernaculum.

Está irrigado por la arteria ovárica, la cual como es de esperarse, viene de la aorta abdominal, desprendiéndose de ella por debajo del nacimiento de la arteria renal, siguiendo un largo trayecto, que desde ahí le lleva por detrás del peritoneo, hacia el compartimiento inframesocólico, cruzando el uretero por delante del psoas, para meterse a la altura del anillo pélvico superior al ligamento ancho dando ramas para la trompa y el ovario, para terminar anastomosándose con la uterina. Las venas forman un plexo pampiniforme (L. *pampinus* = zarcillo, pendiente) en el meso ovario y drenan a las venas ováricas las que acompañan a la arteria, la mayoría de las veces terminando en un solo tronco, de tal manera que la derecha se une a la cava inferior y la izquierda lo hace a la vena renal izquierda. Los linfáticos drenan

en los ganglios para aórticos, a ambos lados del nacimiento de la arteria ovárica, que coincide por cierto con la altura del ombligo.

El ovario consiste de un estroma fibroso cubierto por un epitelio cúbico al que se le conoce como germinal, y no tiene recubrimiento seroso. Al nacimiento cada ovario contiene varios millones de óvulos, los cuales están cubiertos por una capa de células foliculares llamada teca.

Como ya se señaló, los tubos y conducto mesonéfrico desaparecen normalmente en la mujer. Si persiste algún remanente, este se encuentra entre las hojas del ligamento ancho. De originarse de los tubos, habitualmente se localiza en el ligamento ancho en donde se encuentra una estructura ocasionada por la porción más craneal del grupo de los tubos mesonéfricos que se conoce como órgano de Rosenmüller (1771-1820) o cuerpo pampiniforme. Cuando los remanentes provienen del extremo caudal, se localizan en el fondo de saco lateral o incluso en el vestíbulo vulvar de donde se origina el ya mencionado quiste de Gartner.

La vagina.

Literalmente es un tubo fibroso elástico que se distiende y colapsa, y está preparado para la fricción, para lo que echa mano de un recubierto a base de un epitelio escamoso estratificado. Hacia arriba pasa a través del piso pélvico y entra a la pelvis, proyectándose hacia su interior el cuello uterino con lo que origina los fondos de saco; el posterior está en contacto con el saco recto-vaginal. El extremo distal está rodeado por un esfínter vaginal formado por el músculo pubo-vaginal. Las únicas glándulas en éste conducto son las de Bartolino, localizadas a la altura del orificio vaginal a las 4 y las 8 horas del reloj; la mucosa se mantiene húmeda por el moco proveniente del cuello uterino.

El clítoris

Equivalente femenino del pene, en promedio mide entre 1.5 y 2 cm de longitud, pero la única parte del mismo que se puede observar cubierto por el prepucio es el glande que mide menos de un cm de ancho, ya que su cuerpo se encuentra por debajo de la piel.

El testículo.

Está cubierto por la albugínea, el epidídimo se encuentra en la superficie posterior y externa. El deferente está por dentro del mismo. Por delante y afuera, yace libremente en el espacio seroso formado por la túnica vaginal, que es un remanente del proceso vaginal la que también cubre la parte antero externa del epidídimo.

El polo superior del epidídimo está unido al testículo, y de aquí se desprenden unos septos que se unen a la albugínea, sitio en donde se encuentra la rete testis, o red de Haller (1708-1777), como se llama al conglomerado de canales formados por los túbulos seminíferos rectos que atraviesan al mediastino testicular para drenar en los túbulos deferentes. Estos tabiques fibrosos dividen al testículo en más de 400 espacios, en donde se encuentran los túbulos seminíferos. Microscópicamente el testículo normal es inconfundible, identificándose con facilidad los tabiques fibrosos, así como los túbulos con varias capas celulares. Entre las células de

soporte se encuentran las basales que son las espermatogonias, la capa siguiente es de espermatoцитos primarios, seguida de la capa de secundarios y finalmente una de espermátidas, ancladas por su cabeza pero con la cola libre en la luz tubular, en donde también se encuentran espermatozoides libres. El testículo sólo aporta entre el 1% y el 2% del eyaculado.

La arteria testicular, al igual que la ovárica, se desprende de la aorta abdominal, y sale por el cordón espermático para llegar al testículo. Las venas rodean a la arteria testicular con una masa de venas intercomunicantes que forman el plexo pampiniforme, que se unen en el canal inguinal para llegar como una sola vena al orificio inguinal profundo y subir, la derecha hasta la cava inferior en donde desemboca oblicuamente, y la izquierda a la vena renal de ese lado a la que entra perpendicularmente. Los linfáticos llegan a los nódulos para aórticos siguiendo a las arterias. La arteria del cremaster irriga a los tejidos peritesticulares y la deferente al conducto del mismo nombre. La torsión ocasiona inicialmente bloqueo del drenaje venoso con el consiguiente ingurgitado vascular. La obstrucción del flujo arterial y la isquemia resultantes, son secundarias al compromiso venoso.

El pene.

Su raíz está fijada al periné y la uretra atraviesa su membrana en la línea media unos 3 cm por debajo del pubis, en donde está rodeada por el bulbo esponjoso, que transmite las glándulas bulbo-uretrales hacia la uretra, y que se continúa hacia delante como cuerpo esponjoso. Los cuerpos cavernosos se unen por debajo del pubis para formar la mayor parte del cuerpo peniano, y cada uno de los tres está rodeado por una túnica albugínea. El cuerpo esponjoso, se desplaza por debajo de los cuerpos cavernosos y se expande para cubrirlos con el glande. Los tres cuerpos esponjosos están fusionados y rodeados por la fascia peniana. La piel de la columna es elástica y no tiene apéndices (pelos o glándulas), a excepción de las glándulas productoras de esmegma (Gr. *smēgma* = jabón) localizadas en la base de la corona.

La arteria del bulbo irriga al cuerpo esponjoso y al glande. La profunda abastece a los cuerpos cavernosos con el único propósito de ocasionar la erección, que como en otras partes del cuerpo, es un tejido eréctil formado por sacos fibrosos hacia los que se abren unas arterias helicoidales, las que pueden estirarse durante la erección. La arteria dorsal irriga a la piel, fascia y glande. El retorno venoso, se hace en parte por las venas que acompañan a las arterias y se unen a la pudenda interna; también interviene en ello la dorsal del pene que se vacía al plexo prostático. El drenaje linfático de la uretra peniana se hace hacia los ganglios inguinales, y se dice que los del glande lo hacen a un nódulo en el canal femoral que se llama de Cloquet (1790-1883)

Malformaciones congénitas.

“Si la madurez sexual tuviera que esperar a la intelectual, hace mucho que se hubiese extinguido la especie humana. Kritzfeld R. (n.1921)

El advenimiento de los estudios genéticos diagnósticos ha permitido la caracterización de los datos clínicos de muchas enfermedades genéticas. Estos

padecimientos pueden afectar a uno o a varios órganos de diferentes sistemas, con lo que ocasionan una miríada de manifestaciones clínicas con una, varias o incluso algunas alteraciones genéticas, muchas de ellas aún desconocidas. Precisamente el sistema genito urinario es un conjunto complejo de órganos que en ocasiones se comparten y en otras no, entre los sexos. Algunas se reconocen por el examen físico o los hallazgos de imagen, pero otros requieren de procedimientos invasivos; hasta el momento existen más de 25 síndromes descritos.

Alteraciones del desarrollo sexual. (ADS)

Sin duda los avances casi cotidianos en el campo de la citogenética, disciplina que orienta sus esfuerzos hacia el estudio de los constituyentes celulares, particularmente en relación con el estudio de los cromosomas, ha permitido el mejor entendimiento de muchas enfermedades. Las anomalías originadas por alteraciones de los cromosomas son tan frecuentes, que sin tomar en cuenta a los productos del embarazo perdidos a lo largo de los meses de gestación, se les identifica en uno de cada 100 nacidos vivos.

Los humanos normales somos euploides, (Gr. *eu* = bien + *ploos* = doblez, doblar) es decir tenemos invariablemente en nuestras células un número balanceado de cromosomas (46) que es un múltiplo exacto de un número haploide, en nuestro caso 23, provenientes cada una de las dos células haploides que dan origen al huevo fecundado.

Precisamente en relación al número, se pueden dar células aneuploides (Gr. *-neg* + *euploid*) es decir que no tienen 23x2 (o 23x4, etc.).

Así mismo, se sabe que pueden existir alteraciones en la estructura misma del cromosoma, entre las que se encuentran la falta o borramiento de una porción del mismo, su duplicación, mala colocación (inversión) o incluso la mezcla equivocada del material genético como es el caso de las traslocaciones.

Ya se mencionó el papel que juega la RDSY en el aspecto de la diferenciación sexual.

Precisamente las ADS, son un conjunto de enfermedades en las cuales el desarrollo cromosómico, gonadal o de la anatomía sexual se aparta de lo normal y pueden ser incongruentes entre sí. Se recomienda eliminar del vocabulario médico, términos como problemas de intersexo o hermafroditismo.

En éste apartado se hará un breve resumen de aquellas alteraciones en las cuales los bebés pueden nacer con genitales ambiguo. Desde luego no queda duda que su manejo debe estar en manos de equipos multidisciplinarios, ya que el problema no es exclusivo de los neonatos, sino de los adolescentes y los adultos que les sufren, además de que en su momento el entorno familiar e incluso legal genera conflictos de índole diversa. Desde luego el médico de primer contacto deberá estar bien informado sobre ellos, ya que será quien decida los primeros pasos a seguir.

El *síndrome de insensibilidad completa a andrógenos* (SICA) no es algo nuevo, de hecho se ha considerado que le han padecido algunos personajes “femeninos” de la historia universal, como la Doncella de Orleáns (Juana de Arco 1412-1431). Se trata de un problema genético, debido a una alteración en el cromosoma X, que se hereda de una manera recesiva, aunque actualmente se considera que en hasta el 30%

de los casos, la mutación es esporádica y son de aparición “*de novo*”. Es posible que afecte a entre 1 en 20,000 hasta a 1 en 90,000 varones genéticos. El cirujano debe tener en cuenta ésta posibilidad al explorar a una mujer con hernia inguinal, ya que en ese grupo la prevalencia es de entre 0.8% y 2.4%. El fenotipo es de un cuerpo femenino, con desarrollo normal de las mamas, escaso vello axilar y púbico, y aunque los genitales externos son de apariencia femenina normal, la vagina es rudimentaria o está ausente, lo que también sucede con el útero. Las gónadas se llegan a localizar en los labios mayores, anillo inguinal o son intraabdominales. Los testículos producen testosterona y dehidro testosterona de manera normal, e incluso dado que no hay retroalimentación negativa, no es raro que hasta existan niveles suprafisiológicos de ambas. El dato clínico más típico de la enfermedad es la amenorrea primaria por más de dos años, después de que se han desarrollado normalmente en la adolescente sus mamas.

Se insiste en el hecho de que la presencia de una hernia inguinal en una niña (fenotipo femenino) en la premenarca, debe despertar la sospecha sobre este síndrome (1.1%). Entre el 80% y el 90% de las muchachas con SICA desarrollaran sin duda hernia(s) en la región inguinal.

Dado que de no ser por su localización, los testículos son normales, al no ser disgenéticos, es raro que den tumores antes de la pubertad, por lo que se recomienda su remoción después de esa edad, cuando ya se alcanzó la estatura esperada y el desarrollo mamario completo. Se debe iniciar la administración de estrógenos después de la cirugía. En relación a la vagina, deben consultarse expertos en el asunto.

Existen otros dos síndromes relacionados con la insensibilidad a andrógenos.

Uno, que es la forma heterogénea del SICA, denominada *síndrome de insensibilidad parcial a andrógenos* (SIPA), que se manifiesta con varios niveles de virilización femenina o de feminización masculina, ocasionado por diferentes grados de la actividad de los receptores androgénicos. El otro, se conoce como *síndrome de insensibilidad moderada a andrógenos* (SIMA).

El SIPA tiene diferentes grados de manifestaciones clínicas, que pueden ir desde un hipospadias aislado en los casos moderados o a hasta clítorimegalia en casos más graves. Los testículos pueden o no estar descendidos; también es común encontrar hipospadias perineo-escrotal, micropene y escroto bifido. Dado que el paciente está expuesto a diferentes grados de actividad de sus receptores androgénicos y a su vez a presiones sociales conflictivas y familiares, entre ellos se encuentran más casos, que en el resto de la población, de bi y homosexualidad, así como más conflictos de género.,

Desde hace poco se describe con mayor frecuencia al SIMA, ya que actualmente la evaluación de la infertilidad masculina es más común y profunda. En los hombres que por geno y feno tipo son varones, se hace evidente la acción defectuosa de los andrógenos por oligospermia con testosterona normal, y niveles de hormona luteinizante muy elevados. Otras manifestaciones son ginecomastia en varones jóvenes e hipospadias moderado.

El calificativo de *síndrome de Klinefelter* (1912-1990) describe un grupo de alteraciones cromosómicas, que son las más comunes relacionadas con los

cromosomas sexuales, en el cual existe por lo menos un cromosoma X de más, siendo 47, XXY la aneuploida más común; su prevalencia es de 1 en 500 varones. Existen otras más entre éste grupo (entre 1:17,000 a 1:50,000 varones nacidos vivos) como son la 48, XXYY y 48, XXXY. La más rara es la 49, XXXXY (1:85,000). También existen varones 46, XX en los cuales se demuestra una traslocación de material Y, entre las cuales se incluye traslocación de la RDSY a un cromosoma X durante la meiosis paterna.

En los varones 47, XXY, el dato clínico más consistente es volumen testicular bajo (menos de 10 ml), con consistencia blanda, gonadotropinas elevadas y con ambas extremidades más largas que el promedio. La mayoría llega a la pubertad normalmente, pero al acercarse el término de la adolescencia inicia la caída de la concentración de testosterona lo que puede retrazarse hasta el comienzo de la edad adulta. Dada la baja de los andrógenos, los caracteres sexuales secundarios no se desarrollan del todo, y existe aunque no siempre (56%-88%) ginecomastia, con una apariencia corporal enucoide y poco vello. La mayoría cursan con azoospermia, sin embargo es posible en algunos casos, emplear la extracción de esperma viable de las profundidades de los testículos, pudiéndose recurrir, en caso de que se busque la paternidad, a su introducción por el método de inyección intracitoplasmática de esperma (con los riesgos que esto conlleva). Los portadores tienen un riesgo relativo de más de 200 veces para presentar cáncer de la mama, además de otras alteraciones endócrinas como diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo. Entre ellos son más comunes algunas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, y artritis reumatoide; así mismo tienen mayor riesgo de presentar várices en las venas de las piernas asociadas a lesiones ulcerosas, y reducción de la densidad ósea probablemente por menor formación de hueso, aumento en la reabsorción y/o por el hipogonadismo. También cursan con retraso en el desarrollo físico, déficit en el leguaje, disminución en el aprendizaje, y algunos problemas de adaptación y comportamiento. Excepcionalmente presentan hipospadias asociado a pene encordado. El diagnóstico se confirma mediante la prueba de oro que es el cariotipo (Gr. **karion** = nuez) en sangre periférica.

La *disgenesia gonadal*, se define como la formación incompleta o imperfecta de las gónadas, ocasionada por la migración inadecuada de las células germinales o de su organización defectuosa en la cresta gonadal. Es ocasionada por anomalías de número o de estructura de los cromosomas sexuales, o mutaciones en alguno de los genes involucrados en la formación de la cresta urogenital y la determinación sexual de las gónadas bipotenciales. En los sujetos 46, XY se compromete el desarrollo testicular y en ausencia o insuficiente producción de testosterona, además de la acción de la hormona antimülleriana, se forman genitales externos femeninos o ambiguos. Esto es muy parecido a lo descrito en relación a SICA, sin embargo en sólo el 15% de estos pacientes se encuentran mutaciones de RDSY.

En sujetos con desarreglos cromosomales complejos, se identifican diferentes fenotipos genitales los que en ocasiones son sólo un elemento de síndromes compuestos, lo que sugiere la intromisión de otros genes adicionales en el desarrollo gonadal, entre los que su pueden incluir el borramiento de 9p, duplicación 7p,

duplicación de 1p que contiene WNT4, y duplicación de Xp21. Esto permite suponer que la participación de genes tan diversos está regulada por su dosificación.

En el *síndrome de Swyer* (n.1917) o disgenesia gonadal pura, los pacientes tienen fenotipo femenino, con cariotipo 46, XY y gónadas hipoplásicas *sin células germinales*. Se presentan con amenorrea primaria y estatura normal. Habitualmente las gónadas son sólo una delgada tira, sin embargo, llegan a desarrollarse los caracteres sexuales secundarios e incluso a darse algunos episodios de hemorragia uterina.

En los casos clasificados como disgenesia gonadal mezclada, existe amenorrea primaria asociada a varios “mosaicos” (L. *mosaicus*), es decir células con cariotipo diferente o de genotipos distintos pero derivadas de un solo cigoto, siendo el más común 45X/46XY, los que comparados con 45X puros, son más altos y tienen menos anomalías. Hasta el 20% de las pacientes menstrúan.

Los sujetos con disgenesia gonadal parcial, tienen cariotipo 46XX, pero el defecto es la faltante *de una parte* de alguno de estos cromosomas. Lógicamente, el fenotipo es variable, y depende de la cantidad y ubicación del material genético. En la disgenesia gonadal parcial 46 XY, llega a haber cierto desarrollo testicular, lo que origina genitales ambiguos.

Las gónadas disgenésicas, pueden tener diversas características, como es el que se encuentre tejido testicular u ovárico, que haya sólo una estría o franja o que el tejido gonadal sea indiferenciado. Cada uno de ellos suele presentar varios patrones de anomalías como son los cambios en la apariencia morfológica, número y organización de los tejidos.

Las lesiones malignas más frecuentes de células germinales ováricas son los disgerminomas, y se puede asociar a cualquiera de las alteraciones cromosómicas del grupo de las disgenesias. Los testículos rudimentarios característicos de los casos parciales, deben ser vigilados.

Se llama *síndrome de Turner* (1892-1970) a una alteración cromosómica femenina, en la cual hay ausencia de todo o de sólo una porción de alguno de los cromosomas sexuales, lo que origina un sinnúmero de manifestaciones físicas, entre las que se encuentra linfedema congénito, baja estatura, paladar arqueado, cuello membranoso, alteraciones torácicas, pezones invertidos, y disgenesia gonadal. Se presenta en entre 1 de 2500 a 3000 recién **nacidas** vivas, de las cuales la mitad tienen monosomía X (45, X). Entre el 5% y el 10% solo tienen un iso cromosoma (duplicación) del brazo largo de un X [46, X, i (Xq)], y la mayoría de los restantes tienen mosaicismo para 45, X con uno o más linajes celulares.

Por medio del US fetal, se identifica edema, y el “triple muestreo” del suero de la madre evidencia niveles anormales de gonadotropina coriónica humana, estríol no conjugado y α -fetoproteína, demostrándose también cariotipo fetal anormal cuando se checa en madres de edad avanzada. Se debe sospechar en niñas recién nacidas con manos y pies abotagados además de piel redundante en el cuello, e igualmente en casos de hipoplasia cardíaca asociada a coartación de la aorta. En la niñez temprana, la baja estatura es un dato característico. A menudo sólo se sospecha cuando no existe entrada a la pubertad, y siempre debe considerarse en mujeres adolescentes

con amenorrea primaria o secundaria, y que sean “chaparritas”. En adultas, se debe hacer el diagnóstico diferencial entre las causas de abortos repetidos.

El diagnóstico definitivo se realiza por medio del cariotipo, debiéndose contar de rutina por lo menos 20 células, número que permite detectar mosaicismo, el que ocurre hasta en 15% de las portadoras de éste síndrome. Las niñas con un mosaicismo para células con cromosoma Y, tienen riesgo de entre el 7% al 30% de presentar gendoblastoma en los ovarios en cintilla (tira), por lo que se recomienda la gonadectomía en aquellos casos con la presencia de un cromosoma Y.

Gonadectomía.

El **riesgo de malignizarse** que tienen las gónadas disgenéticas o los testículos intraabdominales es variable, predominando entre ellas los seminomas y disgerminomas, aunque también pueden presentarse gonadoblastomas, y en menor frecuencia tumores de las células de Sertoli y del saco vitelino, teratomas, carcinoma embrionario, coriocarcinoma y tumores del estroma de las cuerdas sexuales no clasificables. El riesgo puede clasificarse en alto, intermedio y bajo.

Se requiere en algunos casos 46, XY, porque además del riesgo neoplásico, en aquellos asignados como femeninos, puede aparecer virilización por la exposición continua a andrógenos.

Las gónadas intraabdominales disgenéticas, son las que están en mayor riesgo (15%-50%); igual sucede con aquellos con SIPA **sin** gónadas escrotales. Ejemplo de intermedias son SIPA y los casos con disgenesia ambos **con** testículo *intraescrotal*. Los que tienen el riesgo más bajo (2%-3%) son aquellos con SICA o ADS ovo-testiculares. La recomendación es remover las gónadas en la niñez cuando exista algún remanente Y de material cromosómico, incluyendo el mosaicismo de Turner, ya que tiene un 12% de riesgo de malignidad. El riesgo de malignización, no sólo depende de la naturaleza disgénica de la gónada sino también de su localización y edad. Por ello es que se aconseja su remoción pospuberal en las mujeres con SICA, quienes de inicio tienen un riesgo bajo (3.6% a los 25 años de vida, pero de 33% a los 50).

La **virilización** puede ocurrir en menores asignados como femeninos, como sucede en SIPA, en cuyos casos la gonadectomía debe efectuarse en el periodo neonatal, antes del pico de la función de la misma. En los casos de deficiencia de 5 α -reductasa se debe hacer antes de la pubertad con el objeto de prevenir más masculinización de los órganos genitales.

En los casos con ADS, en los que se encuentre una gónada dentro del saco herniario, la gonadectomía se puede efectuar al mismo tiempo que se hace la reparación. Actualmente, es común efectuar el procedimiento por laparoscopia.

La uretra.

El **hipospadias** (**hipo** + Gr. *spadōn* = grieta, desgarro) es la malformación congénita más común de la uretra y se presenta en uno de 350 varones nacidos vivos, siendo muy a menudo una anomalía aislada. En ella, el meato urinario en vez de hallarse en la punta, se encuentra en la superficie ventral del falo. La localización final de la apertura uretral es andrógeno-dependiente, por lo cual se puede alterar

por exposición a antiandrógenos o a estrógenos. Habitualmente existe un prepucio incompleto al que se le llama capucha dorsal; además existen diferentes grados de curvatura ventral. Actualmente se sabe que en los casos de reproducción asistida en la que se recurre a inyección intracitoplasmática de esperma, los bebés tienen hasta tres veces más riesgo de padecer este problema, cosa que no sucede con la fertilización “*in vitro*”.

La evidencia disponible, sugiere que cualquier impedimento que interfiera con el desarrollo intrauterino, predispone a la anomalía, entre otros hipoxia, circulación fetal no balanceada entre gemelos, y anomalías en el tamaño de la placenta. Actualmente por medio de las técnicas modernas de imagen es posible efectuar el diagnóstico prenatal, es más se ha incorporado el llamado *signo del tulipán* para describir al hipospadias peneo-escrotal, que podría permitir la diferenciación entre éste y la presencia de otras anomalías genitales. Sin embargo a pesar de análisis genéticos, aún no es posible identificar una mutación causante. También se le ha relacionado a la ingesta de genisteína, un fito-estrógeno que se encuentra en los productos de soya y claro quizá intervengan algunos otros factores endócrinos. No es infrecuente encontrar una encordada ventral asociada en la cual la curvatura se acentúa, lo que sugiere la interrupción del desarrollo fálico en el cual los cuerpos cavernosos podrían crecer anormalmente, o bien probablemente detenerse el desarrollo de la placa uretral, y quizá persistir a nivel del meato urinario una banda fibrosa anormal. En algunos niños, se asocia a criptorquidia (Gr. *kryptos* = escondido + *orchis* = testículo), en cuyo caso se deben buscar anomalías genéticas, sobre todo si también se encuentran alteraciones escrotales.

Se clasifica de acuerdo al sitio en el que se abre la uretra a lo largo de su trayecto, es decir desde el periné hasta el glande (L. *glans, glandis* = bellota) de tal manera que de adelante hacia atrás, puede ser anterior (glandífero, coronal, subcoronal), media (peniano distal, intermedio, o proximal), o posterior (falo-escrotal, francamente escrotal, o definitivamente perineal). El más común es el glandífero, en el cual el orificio uretral, se abre en el glande por debajo de una depresión ubicada en el sitio en donde ésta se debe abrir normalmente. El más grave es el perineal en el que el escroto está dividido en dos mitades y el caño se abre entre ambas; los asociados a testículos no descendidos, dificultan la determinación del sexo. Más rara vez no se trata de un orificio sino de una mera fisura en la superficie ventral peniana.

La mayoría de los glandíferos, no requieren corrección quirúrgica, a menos que exista estenosis del orificio; el resto si ya que además de la apariencia, la molestia para la micción y la infertilidad hacen la indicación quirúrgica. Es recomendable evitar hacer la circuncisión ya que “la capucha” se puede emplear para injerto.

El complejo *epispadias-extrofia vesical* (CEEV), es uno de tantos ejemplos en los que las anomalías urinarias afectan a ambos sexos. La forma más dramática y desde luego grave, es la extrofia de la cloaca, la menos aparatosa es el epispadias típico, y en su expresión moderada se da la llamada extrofia vesical clásica.

En los varoncitos con epispadias existe diastasis del pubis, presencia del meato urinario en el dorso peniano, y una curvatura fálica. En las mujercitas el meato urinario está abierto y el clítoris es bífido, en ocasiones la raja dorsal, se extiende hasta el cuello vesical, el que permanece abierto, existiendo una ausencia total del

dorso de la uretra; el prepucio está incompleto en su porción dorsal. En aquellos con la extrofia vesical clásica, que se presenta en alrededor de 1:36,000 nacidos vivos, lo que se ve a través del defecto de la línea media es la pared posterior de la vejiga, el ombligo es bajo y existe epispadias. La extrofia cloacal, es más rara (de 1:200,000 a 1:250,000 nacidos vivos) y en algunos casos es tan seria que se asocia a onfalocele, defectos de la columna vertebral, epispadias, anomalías de los genitales externos y ano imperforado. Dicho sea de paso, se recomienda en estos casos, no caer en la tentación de cubrir el defecto directamente con gasa, es preferible emplear celofán para evitar la lesión de la mucosa vesical, ya que ésta es tan delicada que suele desnudarse al intentar retirar algo tan rasposo como es ese tipo de material de curación.

No se sabe con certeza que desencadena el problema, sin embargo existe cierta evidencia que muestra mayor frecuencia entre los productos obtenidos por fertilización *in vitro*, así como edad avanzada de los padres.

La corrección quirúrgica es indispensable, sobre todo de existir las alteraciones vesicales, ya que el hecho de que la vejiga se pueda llenar y vaciar lo más pronto posible, permite su desarrollo adecuado, sin necesidad de otros procedimientos tardíos.

La *duplicación* de la uretra es de por sí rara, aunque suele ser más frecuente en varones. La mayoría de las veces se le encuentra en el plano sagital del pene, aunque en ocasiones pueden ser horizontales (en cañón de escopeta). La porción dorsal puede ser completa o incompleta, en cuyo caso termina en un fondo de saco en el seno prepúbico; de ser completa, se abre al exterior en un meato dorsal o epispadias. Habitualmente la porción ventral es funcional con un mecanismo esfinteriano normal. La duplicación completa desde el cuello de la vejiga hasta la punta peniana suele ocasionar goteo urinario y descubrirse en edad temprana, sin embargo la mayoría de las veces esto no ocurre, siendo asintomática o cuando más manifestándose por secreción discreta. Es excepcional que se asocie a curvatura dorsal ocasionada por una cuerda fibrosa, que es una prolongación sin luz ni recubrimiento mucoso y que se extiende más allá del pubis, el que se encuentra íntegro. El extremo distal se suele abrir en el dorso del glande, semejando epispadias, pero en éste caso es "seco" ya que no le llega orina. Excepcionalmente la duplicación de la uretra se asocia a duplicación de la vejiga y el colon.

Las *válvulas uretrales posteriores*, fueron descritas por primera vez por Morgagni. Se presentan en entre 1 a 8000 y 1 a 25,000 varones nacidos vivos, y son responsables de entre el 3% y el 9% de los casos de hidronefrosis detectados durante el embarazo. Las más comunes son las localizadas justo en donde termina la uretra prostática ya en la uretra membranosa, aunque no son raras a nivel del verumontanum. Están compuestas de tejido conectivo y fibras de músculo liso, semejante al que rodea a los conductos eyaculadores; su revestimiento es de epitelio escamoso estratificado, en vez del transicional clásico que cubre a la uretra posterior. No se sabe que les origina, pero por US se reconoce tempranamente su aparición en el feto. Se trata de una patología grave que en algunos casos afecta al producto "*in utero*", asociándose a hipoplasia pulmonar, displasia renal y disfunción vesical, además de ser una causa frecuente de hidro nefrosis y oligo hidramnios;

sin embargo en otros casos al grado de obstrucción es menor, con micción normal. El diagnóstico se hace por US, e incluso en casos serios, se puede colocar una derivación vesico-amniótica “*in utero*”, la que debe retirarse al nacimiento. La uretra prostática está sumamente dilatada (signo del ojo de cerradura), y lógicamente las paredes vesicales engrosadas, con trabéculas e incluso divertículos.

Al nacimiento, debe asegurarse de inmediato el drenaje vesical por medio de una sonda vesical, la cual se introduce con facilidad porque las válvulas son abatibles hacia la vejiga, cosa que el endoscopista debe tomar en cuenta ya que durante la resección transuretral de las valvas, el paso retrógrado del líquido de irrigación las “suele desaparecer”. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome del abdomen de ciruela pasa (o de la triada), ya que ambos cursan con hidro nefrosis, dilatación de la uretra posterior y oligo hidramnios. La hidro nefrosis secundaria a reflujo vesico uretral (RVU), se presenta en el 50% de los casos y suele ser asimétrica, también se llega a demostrar reflujo urinario hacia la próstata. En algunos casos, se palpa megalov vejiga, además de la presencia de hidronefrosis bilateral, megalov ureter y megalov quistes.

En ocasiones el diagnóstico pasa desapercibido, pero debe incluirse como una posibilidad diagnóstica en todo niño enfermizo que crece lentamente, con pobre función renal, micción anormal, infecciones urinarias de repetición o nefropatía perdedora de sal. **No** debe quedar la idea que aquellos casos que no son tan evidentes al nacimiento, tienen en general mejor pronóstico, muchos de ellos también presentan daño renal irreversible a pesar de una resección exitosa (síndrome de la vejiga valvular), ya que la dilatación vesical tan prolongada genera alteración irreversible en el detrusor, quedando siempre un gran volumen de orina residual sin que enfermo lo note y claro con vaciamiento muy malo. Es una de las causas más comunes de daño renal irreversible.

Las *válvulas de la uretra anterior*, son más esporádicas, pero no dejan de ser un problema serio ya que puede desencadenar además de retención urinaria, incontinencia, enuresis nocturna, ruptura vesical e incluso enfermedad renal terminal. Lógicamente los síntomas dependerán del grado de obstrucción que generan. Se pueden localizar en cualquier sitio distal a la uretra membranosa, de tal forma que el 40% son bulbares, el 30% están en la unión peno-escrotal y en 30% en la uretra peniana. Existe también dilatación de la uretra proximal, y se han descrito su asociación a divertículos uretrales, e incluso su ruptura como causa de urinoma en la pared abdominal anterior.

A las válvulas muy anteriores que se encuentran en la fosa navicular, llamadas de Guérin, se les atribuye un origen embrionario diferente, entre otros la mala alineación entre la uretra peniana con la glandular. En ocasiones se manifiestan con hemorragia uretral espontáneo.

Los *divertículos de la uretra anterior* se comunican con la uretra y se encuentran en la porción ventral entre la bulbar y la peniana media. Aunque podrían ser totalmente independientes de las válvulas anteriores, se ha considerado su aparición como una complicación de la dilatación proximal de la uretra, que en vez de ser uniforme resulta en un saco. Otras teorías suponen un desarrollo defectuoso del cuerpo esponjoso, la dilatación quística de las glándulas uretrales e incluso

el secuestro de restos epiteliales. Estas dilataciones saculares, están separadas pero comunicadas con la uretra a través de un orificio pequeño; en algunas niñas se asocian a otras malformaciones femeninas como una uretra fálica. Son más frecuentes los adquiridos. Ambas variedades llegan a infectarse y a encontrarse cálculos en su interior; el revestimiento en los congénitos es epitelial, el de los adquiridos es tejido de granulación.

En el *síndrome de la triada*, también conocido como del abdomen en ciruela pasa, existe ausencia de la musculatura de la pared abdominal, alteraciones en el trayecto urinario y criptorquidia; también se asocia en ocasiones a anomalías cardíacas y de las extremidades así como mal rotación intestinal. A pesar de que es más frecuente en varones, las mujeres no se escapan y en ellas se dan anomalías como útero bicorne y atresia vaginal. Entre las alteraciones urinarias se encuentra hidronefrosis, la cual curiosamente es mucho menos marcada que el hidrouréter, ocasionado sin duda por el pobre vaciamiento vesical más que por obstrucción; también coexisten diferentes grados de displasia renal con o sin cambios quísticos. La vejiga está agrandada, con una mucosa lisa y **sin** trabeculaciones, con RVU por demás evidente y se da hacia los uréteres dilatados y tortuosos. Ocasionalmente se identifica un divertículo del uraco pegado a la cúpula vesical en el cual en ocasiones existen calcificaciones asociadas a otras vesicales y que son el resultado de la estasis urinaria. La uretra protática está dilatada ya sea ocasionada o simplemente asociada a aplasia o hipoplasia prostática; el verumontanum es pequeño, pero los conductos eyaculatorios son normales. La uretra prostática ocupa una posición elevada y su pared posterior está alongada en relación a la de la pared anterior, el utrículo suele ser normal al igual que la uretra peniana, sin embargo no es tan raro que se presente megalo-uretra, atresia o como ya se señaló válvulas uretrales posteriores. Aquellos con atresia no sobreviven.

La *estenosis uretral congénita*, puede ser resultado de la falla de canalización de la membrana cloacal durante el desarrollo embrionario. La uretra peniana es normal, pero la bulbar está estrecha. Habitualmente la lesión es distal al esfínter vesical externo, lo que le distingue de las válvulas posteriores. En el 53% de los casos hay RVU.

Los *pólipos uretrales* son hamartomas raros, y suelen estar presentes al nacimiento manifestándose por disfunción urinaria o franca obstrucción. Habitualmente son benignos y se originan en el verumontanum (*L. cresta montañosa*). Están compuestos de tejido fibroso o muscular cubierto con epitelio transicional, en ocasiones se han descrito componentes glandíferos y nerviosos; habiéndose sugerido que provienen de remanentes mesonéfricos. Además de manifestaciones urológicas como obstrucción urinaria, hematuria, infección y enuresis, se llega a presentar hidronefrosis. Algunas veces son pedunculados y se identifican en el cuello vesical.

Los *siringoceles* (Gr. *syrix* = pipa, tubo fistula + *kēlē* = tumor, cavidad) de las glándulas de Cowper (bulbo uretrales) se suelen ocasionar cuando se dilata el conducto principal que normalmente desemboca en la uretra bulbar. La dilatación quística del mismo se forma justo al lado de la inserción proximal de la desembocadura con lo que se bloquea el extremo distal, otras causas probables son el taponamiento

por la proliferación del epitelio ductal y muy ocasionalmente se le puede asociar a inflamación por infección o por la presencia de una sonda. Habitualmente se diagnostica en menores varones. A medida que crece el abultamiento, se acentúa el bloqueo de la luz uretral, lo que resulta en obstrucción al flujo urinario, el que incluso llega a ocasionar trabéculas vesicales. Se insiste que el problema está en el conducto, no en la glándula. Es causa de infecciones urinarias, hematuria, disuria y en ocasiones franca obstrucción al flujo urinario. Se ha reportado la posibilidad de su ruptura hacia el periné, ocasionando urinoma e incluso fascitis de la zona. Se maneja con marsupialización transuretral, algunos grupos aconsejan, sobre todo si persisten los síntomas después de marsupializarlo, abordarlo por vía transperineal con ligadura alta del conducto.

En los casos de *megalo-uretra*, existe un defecto del desarrollo mesodérmico, que se refleja en la formación anormal del cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos. El término *megalo-uretra* escafoides (Gr. *sckāphe* = mesquife) se emplea para describir una dilatación *ventral* de la uretra e hipoplasia del cuerpo esponjoso; el calificativo fusiforme (Gr. *fusus* = huso) se emplea para la *megalo-uretra* con dilatación expansiva *circunferencial* y se acompaña con hipoplasia de los cuerpos esponjoso y cavernoso; claro la clasificación es meramente morfológica, y no hace referencia a su etiología. Frecuentemente (80%-90%) se asocia a otras afecciones genitourinarias como RVU, criptorquidia, agenesia renal, hipospadias y *megalo uréter* primario. Otras más, son el síndrome de abdomen en ciruela pasa, anomalías de los cuerpos vertebrales, atresia anal, agenesia de recto y/o ano, escoliosis y tortícolis; muchos de estos cuadros generan una obstrucción funcional más que anatómica, lo que genera estasis y presión retrógrada hacia el trayecto urinario superior. No parece ser hereditaria ya que en los gemelos monocigotos, es discordante. Es muy posible que se genere por defectos en el desarrollo del mesodermo.

El *utrículo* (L. *utriculis* = saco pequeño) *prostático*, es un grupo glandular de células epiteliales, con una diferenciación similar al recubrimiento de los acinos y los conductos principales de la próstata; en el varón no tiene ninguna función. La persistencia de remanentes mullerianos se ocasiona cuando en el embrión masculino, por la acción del factor inhibitorio mulleriano producido por las células de Sertoli, los conductos de Müller no involucionan lo que se puede deber a la falta misma del mencionado factor o ausencia de receptores. Sea lo que fuere, esto puede dar origen a utrículos prostáticos aumentados de tamaño cuando se comunican con la uretra, o a quistes de los conductos mullerianos cuando no lo hacen.

A diferencia del utrículo normal, los aumentados de volumen están cubiertos de epitelio escamoso. Se manifiestan por infecciones de las vías urinarias, epididimitis y goteo posmiccional. Se les encuentra con frecuencia en pacientes con intersexo, criptorquidia e hipospadias, síndrome de Down, etc. El grado de éste último está relacionado con el tamaño del utrículo. Precisamente de acuerdo a la magnitud, se clasifican en pequeños (grado 0) en el cual su apertura se hace a la uretra prostática y no va más allá de ella, En el grado uno, ha crecido, pero no se extiende al cuello vesical, mientras que el dos sin lo hace; el tres en vez de abrirse en la uretra prostática, lo hace en la bulbar. Se asocia a infecciones por estasis urinaria y a la formación de cálculos por la misma razón

Los *quistes mullerianos* del utrículo, frecuentemente se encuentran en los varones asociados a hipospadias perineal o peno-escrotal. Sin embargo es raro que se pueden identificar otras alteraciones cromosomales, endócrinas o anatómicas. Su frecuencia es de aproximadamente 4% en los recién nacidos y 1% en varones mayores. Cursan con una extensión retroperitoneal en la línea media, aunque se reportan casos de extensión hacia el abdomen. Se manifiestan por constipación, retención urinaria, hematuria y azoospermia obstructiva. Tienen cierta tendencia a la malignización (adenocarcinoma de células claras túbulo-papilares) y llegan a ser bastante grandes. Su origen histológico es aún motivo de debate ya que en muchos especímenes se ha encontrado recubrimiento epitelial idéntico al del utrículo prostático, sin ninguna evidencia de remanentes de algún conducto mulleriano.

Advertencia: Es muy conveniente, **no** caer en la tentación de efectuar **circuncisión** en recién nacidos con alguna de las anomalías genito urinarias mencionadas.

Anomalías mullerianas.

Como ya se señaló, el desarrollo del sistema mulleriano y del trayecto reproductivo femenino, es un proceso por demás complejo, en el que participan células de las tres capas del embrión lo que involucra e integra una serie de acontecimientos que tienen un gran potencial para generar anomalías. Algunas son aisladas, otras están asociadas a diferentes problemas congénitos que involucran a los riñones, vejiga, ano-recto y a veces al aparato osteo-muscular. Éstas anomalías estructurales pueden pasar desapercibidas in útero e incluso hasta la adolescencia o el inicio de la vida sexual activa, por lo que es recomendable, que aún sin sintomatología genito urinaria, a todo bebé femenino se le estudie detenidamente su aparato reproductor, sobre todo si existen otras anomalías de origen ecto y/o mesodérmico. Precisamente por ello, no se sabe con certeza su incidencia real, ya que pasan a menudo desapercibidas o no se reportan en la niñez, o de manera incorrecta se les considera como problemas reproductivos cuando no lo son, llegando incluso a pasar desapercibidos del todo en mujeres que no desean la maternidad.

El *himen* (Gr. *hymēn* = membrana) debe tener un orificio para permitir el paso de la descarga catamenial. La falta de este "simple" agujero o su disposición adecuada resulta en himen imperforado, microperforado, cribiforme, navicular o septado; curiosamente parece existir cierta predisposición familiar por lo que es conveniente interrogar a la madre sobre el asunto. La exploración al nacimiento debería detectarles, pero desafortunadamente no es el caso. La incidencia de imperforación es de 1: 1000, y en el periodo perinatal puede presentarse como hidro o mucocolpos, ya que por efecto del estradiol se secreta mucho moco. Se presenta como una masa translúcida amarillo grisácea que se proyecta por el introito vaginal. Con frecuencia, una vez que cesa la estimulación hormonal desaparece, pero en ocasiones es tan grande que puede comprimir a los uréteres ocasionando hidronefrosis e incluso dificultad respiratoria. No hay que caer en la tentación de drenarlo por punción ya que suele recidivar, invariablemente se debe efectuarse resección del himen. De no requerir manejo perinatal, habrá que esperar a la pubertad para efectuar la plastia y con ello evitar el hematocolpos, las molestias

que esto genera y la posibilidad de que se dé menstruación retrógrada. En algunas ocasiones es difícil diferenciar entre la agenesia vaginal y la imperforación del himen. Desgraciadamente, muchas veces se hace el diagnóstico tardío cuando ya existe una masa abdominal, e incluso hematometra. A veces la razón de la consulta es constipación crónica o retención urinaria.

El resto de las estructuras del aparato reproductivo femenino están sujetas a varias anomalías del desarrollo entre las que se incluyen agenesia, hipoplasia, anomalías de canalización ocasionadas por el contacto anormal con el seno urogenital (fusión vertical), duplicación (fusión lateral) o reabsorción. Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas incluyendo amenorrea primaria, dolor pélvico agudo o crónico, hemorragia vaginal anormal, y/o deshecho vaginal fétido sobre todo durante la menstruación.

El *septo vaginal transverso* que habitualmente tiene un espesor de 1 cm, no es muy frecuente (1:80,000) mujeres, y puede ser alto, intermedio o bajo. La vagina “corta” termina en un fondo se saco ciego; puede ser completo o incompleto, o tener un pequeño orificio por el que se comunican los dos segmentos vaginales, pero que además suele ser la vía de entrada de bacterias y con ello causa de *pio* hematocolpos. El US y la RNM permiten hacer el diagnóstico.

El *septo vaginal longitudinal*, se asocia a malformaciones uterinas, entre las que se incluyen el tabicado, didelfo y bicorne. También se le asocia a malformaciones anorectales incluyendo ano imperforado con fístula recto vestibular y cloaca. El septo puede ser parcial o de la longitud total de la vagina; el 20% de las mujeres tienen anomalías renales concurrentes. En ocasiones existe la obstrucción total de una hemi vagina, y en éstas situaciones no es rara la agenesia renal ipsilateral.

Cuando el seno urogenital falla en la integración de la porción inferior de la vagina, se pueden general algunas variantes como agenesia vaginal total, distal o segmentaria, con desarrollo normal del útero, el cérvix y el extremo superior de la propia vagina; lógicamente al llegar la menarca, esto genera hematocolpos. En el llamado síndrome de Robinow (1909-1997), existe hipoplasia de los genitales externos, con atresia o agenesia vaginal baja, además de “facies fetal”, extremidades cortas y anomalías espinales.

La *adenosis* se caracteriza por la presencia de glándulas pequeñas, quísticas, que se forman y crecen en la zona superior de la vagina. Es frecuente en niñas cuyas madres recibieron estrógenos durante el embarazo por amenaza de aborto, y dado que tienen epitelio mülleriano, se consideran como de ese origen. Podría ser una lesión precursora de cáncer, pero realmente es excepcional. De darse lo que se genera es un adenocarcinoma.

La ausencia total de la vagina o *aplasia* (agenesia) *mülleriana*, se caracteriza por ausencia del cuerpo uterino, el cérvix y la porción superior de la vagina. Esto suele suceder entre 1:1,000 a 1:83,000 niñas nacidas vivas, y dado que, como se ha mencionado varias veces, existe una clara asociación entre el desarrollo de los sistemas genital y urinario, no debe sorprender el hecho de que puedan coexistir agenesia renal o riñón ectópico. También llegan a concurrir, anomalías músculo-esqueléticas y auditivas. Es la causa más común de amenorrea primaria, sin embargo existe desarrollo mamario normal así como del vello axilar y pubiano.

Entre el 7% y el 10% de las pacientes con aplasia mulleriana tienen un útero que aunque rudimentario, tiene algo de endometrio funcional pero sin un drenaje adecuado, lo que igualmente suele dar síntomas por ello después de la menarca. También llega a existir atresia cervical.

Las *alteraciones uterinas*, no son excepcionales. En los casos de útero septado, la apariencia externa es normal, pero la cavidad endometrial está dividida por un tabique muscular. En los casos del útero bicorne, la apariencia externa es muy típica, apreciándose el útero con una gran muesca longitudinal o incluso con forma de corazón, aunque en casi todos los casos se tiene un solo cérvix. La mayoría de las veces, la vagina es normal.

En el útero unicornio sólo existe una trompa de Falopio y un ligamento redondo, por ello también a veces se le llama "*hemi útero*". El lado fallido o está totalmente ausente o es francamente rudimentario; lo que importa es determinar si existe tejido endometrial. También se llegan a presentar anomalías renales.

Lógicamente no debe sorprender que entre las mujeres que padecen alguno de estos problemas del desarrollo, exista infertilidad inexplicable, endometriosis, abortos espontáneos, presentación fetal de nalgas, o partos prematuros.

Anomalías neonatales misceláneas.

La *afalia*, es muy rara, a menudo coexiste con otras alteraciones que no permiten la vida normal del producto. La anomalía es en sí misma compleja lo que requiere una evaluación meticulosa antes de intentar cualquier abordaje quirúrgico, el que algunos autores recomiendan se haga hasta la pubertad, claro dependiendo de las características de cada caso. Los cuerpos cavernosos están atrofiados y la apertura de la uretra puede variar. Se considera que a estos niños se les debe criar como varones.

El *pene escondido* (enterrado) es simplemente un falo normal difícil de localizar, ya sea porque está sumergido entre la grasa prepúbica, o por la presencia de una telilla ventral de piel que le une a la porción distal al escroto, con lo que no se puede apreciar el ángulo peno-escrotal; también suele ser una complicación de la circuncisión.

Se considera como *microfalo* (micropene) al miembro viril que es pequeño pero de apariencia normal. Lógicamente difiere del anterior, ya que aquel, cuando se "encuentra" es de longitud normal; éste es menor de 1.9 cm al nacimiento. Aproximadamente la mitad de estos pacientes cursan con hipogonadismo *hipergonadotrópico* y el 15% tienen insensibilidad del órgano a la acción de los andrógenos; en otros, quizá los más, el problema proviene por la falla en la producción de la hormona liberadora de gonadotropina, en cuyo caso el hipogonadismo es *hipogonadotrópico*.

Existen casos de deficiencias de hormona del crecimiento, en los que los niños nacen con un falo normal por la acción de la hormona del crecimiento materna, pero al paso del tiempo no se desarrollan; aquellos con resistencia congénita a la hormona de crecimiento desde que nacen tienen microfalo y son de talla menor. Obviamente estos bebés, deben ser manejados por un equipo multidisciplinario.

Se repite el consejo relacionado a la circuncisión rutinaria al nacimiento: no debe efectuarse ante la presencia de la más mínima alteración peniana, hasta

que no se tenga la certeza de que el procedimiento no va a causar daño; en caso de duda, la espera es mucho mejor que la posibilidad de resultados adversos. De hecho, sigue siendo discutible el que esta se deba efectuar al nacimiento de todos los varoncitos.

En casos del síndrome de Prader-Willi (SPW) los varones presentan hipoplasia escrotal, criptorquidia, y micropene.

La *ectopia testicular transversa* también llamada pseudo duplicación testicular, testículo doble unilateral o testículo aberrante transverso mal descendido, consiste en la migración de ambos testículos hacia el mismo hemi escroto. En la mayoría de los portadores también existe hernia inguinal. El testículo aberrante en algunos casos no está en el hemi escroto sino en el canal inguinal, o a la altura del anillo inguinal externo (profundo). El hemi escroto con anorquismo (vacío) no se desarrolla. Entre el 40% y el 50% sólo se asocian a la hernia inguinal, el 30% a otras anomalías mullerianas y el resto a alteraciones no mullerianas como son además de la hernia inguinal, hipospadias, pseudo hermafroditismo, y anomalías escrotales. En algunas ocasiones el diagnóstico pasa desapercibido y se efectúa durante la hernioplastia. Al igual que en otros casos de disgenesia testicular, suele existir infertilidad y degeneración maligna.

Se han reportado casos de ectopia testicular transversa asociados a hidrocele abdomino-escrotal, el cual como un reloj de arena, se origina en la túnica vaginal del escroto, pasa a lo largo del cordón espermático y se extiende al abdomen en donde crece. Con mucha frecuencia el diagnóstico se hace después de los 20 años de edad.

Como se dijo, se llega a asociar al síndrome de conducto mulleriano persistente (SCMP). Este síndrome es una forma de pseudo hermafroditismo masculino ocasionado por la deficiencia de la sustancia inhibitoria mulleriana, producida por las células de Sertoli, que es la responsable de la regresión de todas las estructuras mullerianas del feto masculino. El testículo se desvía de su senda normal dirigiéndose al canal inguinal contra lateral.

En ocasiones el varón con síndrome de SCMP, tiene útero y trompas de Falopio, algunas veces en el escroto, otras en el abdomen y algunas en el canal inguinal. También existen quistes mullerianos gigantes y utrículos prostáticos.

La *escrotoschisis* es un defecto poco frecuente, en el que uno o ambos testículos se encuentran colocados por fuera de la bolsa escrotal, ocasionado por un defecto de la piel.

Ocasionalmente se encuentra ectopia escrotal; la hipoplasia de asocia habitualmente a criptorquidia.

La *transposición completa* del pene y el escroto es bastante rara, a veces se le encuentra con un escroto bífido. Se caracteriza por un desplazamiento peniano de 90°, de tal forma que éste se dirige hacia el ano y el escroto está por delante. Se considera que se debe a la ubicación anormal del tubérculo genital. La uretra se dirige hacia la porción inferior del recto y el meato urinario es atrófico aunque se encuentra en posición normal.

Los *quistes del rafe medio* son lesiones cutáneas pequeñas que se presentan en la porción ventral del pene, pero que se pueden extender desde el meato urinario

hasta el ano. Las dos anomalías que se llegan a encontrar, son los quistes y el llamado canal. Los quistes pueden estar cubiertos por epitelio escamoso estratificado o epitelio pseudo estratificado columnar; el canal invariablemente está cubierto por epitelio escamoso estratificado. A partir del epitelio que les cubre, se clasifican en epidermoides o mucoides. Es posible que los quistes sean ocasionados como un defecto en el desarrollo embrionario, pudiendo generarse por una falla en el cierre completo de los pliegues uretrales o genitales, o bien una vez que se cerraron los pliegues, provenir de nidos del epitelio embrional. Habitualmente son asintomáticos hasta el inicio de la vida sexual, lo que puede predisponer cuando se traumatizan, a infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico diferencial se debe hacer con molusco contagioso, siringoma, esteatocistoma, divertículo uretral y quiste pilonidal.

En el periodo neonatal, suelen presentarse algunos problemas agudos de la bolsa escrotal, que de inicio se aprecia enrojecido y a veces se detecta una masa. Precisamente la naturaleza de la mayoría de éstas se puede determinar por transluminación, como sucede con el hidrocele, mientras que en los casos de torción del cordón testicular esto no sucede. Además puede tratarse de una hernia congénita encarcelada, hemo escroto, púrpura de Henoch-Schönlein, tumor, trauma, y en algunos sitios picadura por insecto.

Ocasionalmente se encuentran algunas *lesiones proliferativas histiocíticas* en la piel del escroto o del pene. Estas son idénticas a las lesiones xanto-granulomatosas de otras partes de la cubierta cutánea; también de vez en vez coinciden con alguna localización en la cauda equina y otras localizaciones del SNC. Se trata de una histiocitosis no Langerhans muy común en la niñez; hasta el 25% de ellas están presentes al nacimiento. Los nódulos están compuestos de macrófagos cargados de lípidos pero no coinciden con trastornos metabólicos. Se reconoce bien su asociación con la neurofibromatosis tipo 1 y leucemia juvenil mielo monocítica. Habitualmente se resuelven de manera espontánea.

La *torción testicular* (torsión del cordón espermático) se clasifica en extravaginal, intravaginal y mesorquial (Gr. *mesos* = medio + *orchis* testículo), y es una patología frecuente en el periodo perinatal con un segundo pico que se da en la pubertad. La isquemia resultante, puede ocasionar cambios en la morfología testicular y la producción de esperma, así como la pérdida total de la gónada. A su vez, la variedad perinatal, puede subdividirse en pre y postnatal. La extravaginal es la más frecuente en el periodo perinatal, justo cuando el escroto aún no está del todo unido a la túnica vaginal, la cual normalmente se pega a la pared escrotal en la zona postero lateral, con lo que sostiene al testículo en posición vertical. Muchas de estas torsiones perinatales (70%-80%) suelen ocurrir *in utero* encontrándose en el recién nacido que el hemi escroto afectado no se ha desarrollado. Aunque rara, suele darse la torsión bilateral. La mayoría de los testículos ya están necróticos al momento del diagnóstico, y lógicamente no constituyen una emergencia quirúrgica, es más se cuestiona si se deben intervenir. Lógicamente, los postnatales deben explorarse, y dentro del diagnóstico diferencial deberán considerarse peritonitis meconial, hemorragia intraperitoneal, tumor, hidrocele y hernia. Un dato clínico que orienta al diagnóstico, es la ausencia del reflejo cremasteriano. En algunos casos, la torsión

se resuelve espontáneamente, pero puede volver a suceder, en cuyo caso se trata de una torción “intermitente”

Los *hidroceles al nacimiento*, siempre son ocasionados por la presencia de líquido peritoneal que llega a esa localización a través de la persistencia del proceso vaginal; en ocasiones es un componente de peritonitis meconial, en cuyo caso la transluminación no es positiva.

Entre el 3% y el 4% de los recién nacidos presentan *criptorquidia* (testículo no descendido); afortunadamente, sólo persiste en el 0.3% al momento del primer cumpleaños. A menudo los testículos solamente son retractiles, y se pueden bajar fácilmente hacia el escroto; habitualmente esto se debe a un reflejo cremasteriano hiperactivo. Hasta en el 10% de los casos, el problema es bilateral, en cuyo caso habrá que pensar en hiperplasia adrenal con virilización de un producto femenino, sobre todo si existe hipospadias. Aquellos que no descienden, se deben desplazar quirúrgicamente hacia la bolsa escrotal a más tardar a los seis meses de edad; en algunas ocasiones se recurre a tratamiento hormonal a base de gonadotropina coriónica humana, pero en muchos casos esto no es exitoso.

Finalmente dentro de este amplísimo apartado, el clínico siempre debe tener en mente que la mayoría de los casos de genitales ambiguos resultan de la virilización de productos femeninos o falta de masculinización de los varones. Los alcances en las mujeres, varían desde la hembra “casi normal” hasta aquella portadora de una anatomía masculina “casi normal”.

En los varones, la mayoría de las veces el asunto se debe a problemas de síntesis de los andrógenos como sucede en los casos de deficiencia de la 17 α -hidroxilasa, o de resistencia del órgano terminal (blanco) a la acción de esas hormonas, como en los ya mencionados casos de la insensibilidad a andrógenos, o la deficiencia de 5 α -reductasa.

En las niñas la principal patología responsable de los genitales ambiguos es la hiperplasia adrenal congénita (0.06 a 0.08 por mil nacidos vivos); el 90% son ocasionados por deficiencia de 21-hidroxilasa. El examen rutinario de todo recién nacido debe orientarse a la búsqueda de clítorimegalia, micropene, escroto bífido y fusión de los labios, lo que genera apariencia de escroto., En los casos de hiperplasia adrenal congénita, la pigmentación se acentúa por el incremento compensador de la secreción elevada de HACT, que busca estimular la producción de cortisol.

En las mujeres, la *hipoplasia o agenesia* aislada de los órganos genitales externos es rara, estando ausentes los labios mayores, los menores y el clítoris; la mayoría se asocian a síndromes por demás complejos, y el diagnóstico diferencial debe hacerse en todos aquellos que se presenten con esta hipoplasia como son entre otros, el de SPW y de Robinow. Sin embargo, aunque rara, existen casos en los que es la única anomalía. Algunas variedades incluyen agenesia de los labios menores y alteraciones del prepucio, con clítoris normal.

La *clítorimegalia* habitualmente se atribuye a estimulación androgénica ocasionada por hiperplasia adrenal congénita, pero la hiperandrogenemia puede ser ocasionada, o por lo menos atribuida, a circunstancias excepcionales como el que la mujer embarazada reciba sangre de un varón (¿exceso de testosterona?); en algunos casos es idiopática.

El *epispadias femenino* es raro, ocurre 1 en 484,000 nacidos vivos y se asocia a clítoris bífido, depresión del monte de Venus y labios menores poco definidos. Puede ser únicamente vestibular, pero llega a extenderse por debajo de la sínfisis pubiana, o hasta por detrás del pubis con lo que se compromete todo el aparato esfinteriano.

La *agenesia vesical* es rara, y lógicamente esto implica que exista ectopia ureteral o agenesia renal. De hecho el implante de los uréteres se puede hacer hacia una cloaca persistente, al recto o a un seno urogenital abierto. Casi siempre se asocia con otras anomalías graves.

La *duplicación completa* de la vejiga es bastante rara y se puede detectar con el US prenatal, aunque la mayoría de los portadores son menores en los que se encuentra una masa abdominal, infecciones urinarias de repetición y problemas de micción, incluso en ocasiones es un mero hallazgo de autopsia. La mayoría de las veces se asocia a otros problemas como son malformaciones intestinales y duplicación de los genitales externos; en las niñas casi siempre coincide con duplicación vaginal. Habitualmente, la división entre las dos vejigas es sagital, con músculos independientes, y aunque casi siempre están lado a lado, cada una recibe un ureter y tiene su propia uretra. Existen casos más raros, con división coronal de tal manera que una se encuentra por delante y la otra por detrás e igualmente cada una recibe un ureter que vacía por su propia uretra. Un poco más frecuentes son las duplicaciones con una uretra, o con dos pero una de ellas atrófica. La vejiga bilobulada se distingue de la duplicación, por el hecho de que la separación entre ambas sólo es una membrana y no un tabique muscular como en las primeras. Se debe pensar en este problema al hacer el diagnóstico diferencial de masas quísticas en la pelvis.

Enfermedades de la vejiga.

La principal función de la vejiga urinaria, además del almacenamiento de orina, es la de su expulsión adecuada mediante la micción. Cualquier impedimento a éste vaciado, ocasiona un síndrome denominado de *obstrucción al desagüe vesical* (SODV), entre cuyas causas se encuentran la hipertrofia prostática benigna (HPB), cálculos, tumores (intra y extravesciales), estenosis de la uretra, cistocele, cuerpos extraños, válvulas uretrales posteriores, espasmos de la uretra, divertículos de la misma, etc.

La sensación de la vejiga permanentemente llena es una de las principales manifestaciones, también lo son el dolor abdominal inferior, inicio titubeante de la micción, frecuencia, disuria, flujo lento, chorro intermitente, infecciones repetidas, y desde luego el dramático cuadro de la retención aguda y desde luego el de la crónica.

La respuesta a la obstrucción es la hipertrofia del detrusor, la que se puede se suele medir actualmente por US, y que John Hunter describió como “ . . . la enfermedad de la vejiga que se ocasiona por obstrucción, siendo su consecuencia el incremento en su irritabilidad, en la cual la vejiga tolera poca distensión, porque rápida es su acción y gruesas son sus cubiertas”.

Precisamente, los cambios anatómicos descritos en la autopsia, permiten el diagnóstico endoscópico. De inicio, el detrusor puede compensar la obstrucción manteniendo hasta el 80% de la función contráctil, sin embargo va seguida de

una descompensación del músculo lo que resulta en un aumento de su masa pero una disminución funcional de la vejiga. Desde el punto de vista metabólico, la disfunción del músculo liso en la fase de descompensación, se asocia al incremento en la actividad de fosfolipasa A2. En algunos pacientes, la oclusión puede progresar y llegar a la retención crónica.

Divertículos vesicales.

Clásicamente se les ha definido como “hernias de la mucosa vesical a través de las fibras del detrusor”, sin embargo es posible que la definición no sea tan exacta ya que en la mayoría de las ocasiones se encuentran en sus paredes un recubrimiento de fibras musculares finas, distendidas y obviamente no funcionales ya que en la mayoría de los divertículos, particularmente los grandes, siempre queda orina residual lo que evidencia su pobre vaciamiento.

Tradicionalmente se les ha dividido en congénitos, primarios y secundarios (adquiridos), que por cierto son los más frecuentes.

Los *congénitos* son el resultado de los problemas de vaciamiento de la vejiga del producto y lógicamente también se pueden considerar como secundarios ya que muchos de ellos se deben a la coexistencia de válvulas uretrales posteriores o alguna otra causa de obstrucción que generan SODV, lógicamente en estos casos aún *in utero*, la vejiga ya presenta trabéculas y su pared muscular está engrosada. También se pueden considerar como por pulsión.

Los *primarios*, que también son congénitos porque se han encontrado en fetos y neonatos, además de criaturas entre 9 meses y 11 años de edad, están presentes sin que se pueda encontrar SODV, predominando en varones (10:1). Se explican en parte, porque de por sí la presión intravesical se eleva más durante la micción del varón, a lo que se podría sumar una “falla muscular” con la presencia de sitios en donde las fibras no se entrelazan normalmente quedando puntos sin fusión completa, como podría ser la unión entre el trigono y la bóveda vesical, estructuras que como ya se mencionó tienen un origen embrionario distinto. Su localización, puede variar, de tal manera que el 10% no se relaciona con los orificios uretrales y son postero laterales. El 90% se encuentran relacionados con el hiato ureteral, existiendo dos variantes, una en la que el uréter está en la vejiga asociado a reflujo, y otro en el que el uréter se abre en el divertículo lo que se asocia a RVU muy marcado y displasia renal. Por último, se encuentran con relativa frecuencia vejigas con divertículos múltiples (aunque en las mujeres tienden a ser únicos) en pacientes portadores de síndromes como el de abdomen en ciruela, Ehlers-Danlos, Menkes y Williams-Beuren entre otros, en los cuales es preferible no intervenirlos ya que por el problema de la colágena, tienden a recurrir. Pueden ser asintomáticos, pero muchos se manifiestan por infección urinaria y otros, sobre todo en los varones, cursan con SODV.

Las dilataciones saculares suelen ser de 2 a 5 cm, pero llegan a ser mayores; no es raro que presenten un cálculo en su interior, y algunos se llegan a asociar a cáncer (<5%)

No hay que olvidar que los divertículos vesicales son la *consecuencia* de alguna patología obstructiva del vaciamiento vesical, por lo que el tratamiento debe

ir orientado al tratamiento de la misma. Hay que tener en mente el diagnóstico diferencial con las hernias vesicales inguino-escrotales, con las que se suele confundir.

Cálculos vesicales.

Han afectado a la humanidad desde el origen de la historia; sólo baste con mencionar que se les ha encontrado en algunas momias egipcias de hace unos 7000 años; hace 3000 años, los griegos practicaban el abordaje perineal para efectuar litotomías, de hecho Hipócrates documentó en detalle sus características clínicas. Se les ha considerado endémicos en zonas con recursos agrícolas limitados, en donde la base de la dieta son los carbohidratos de los granos con escasa ingesta de proteínas animales. Es un hecho que la mejoría de las condiciones de vida ha mejorado no sólo la incidencia sino cambiado la variedad de los litos vesicales primarios. Actualmente se acepta que constituyen el 5% de los cálculos urinarios. Su composición es variable en diferentes series, y claro en diversos grupos poblacionales en los que existen dietas distintas. Habitualmente están formados por ácido úrico, oxalato de calcio, cisteína, triple fosfato (amonio, magnesio y calcio); últimamente ha cobrado particular atención la melamina, un contaminante de algunas fórmulas artificiales de leche, la que cuando se mezcla con el ácido cianúrico, forma cianurato de melamina que es insoluble. Desde luego, en la vejiga a diferencia de los túbulos renales, la orina está estática un tiempo al igual que sus precipitados, lo que constituye un ambiente hostil y por ello favorable a la formación de litos.

Es un hecho, que los individuos con una dieta promedio, hábitos normales de micción, ausencia de obstrucción al vaciamiento, un sistema nervioso intacto y sin infección ni cuerpos extraños, rara vez formarán un pedrusco intravesical.

Se pueden clasificar en primarios y secundarios.

En los *primarios* no se identifica causa local que explique su aparición, y la mayoría provienen del riñón; una vez asentados en el reservorio vesical, aumentan de tamaño.

Entre los factores de riesgo para desarrollar cálculos vesicales *secundarios*, se incluyen infecciones, estasis urinaria y la presencia de cuerpos extraños. La presentación clínica típica se debe a la obstrucción del vaciamiento vesical, además de infección urinaria, hematuria terminal (por abrasión del urotelio del triángulo) y además de dolor intermitente, frecuencia, urgencia y disuria. Muchos de estos síntomas tienen que ver con el desplazamiento de la piedra, ya que literalmente se encuentra libre en la cavidad vesical, de tal forma que cuando el paciente se recuesta, se desplaza por detrás del reborde interureteral y podría incluso, por lo menos de inicio, no verse durante la cistoscopia; eso mismo explica porque los síntomas son más evidentes durante el día. El dolor es muy típico, ya que cuando un cálculo, sobre todo con una superficie irregular, toca el triángulo, la molestia se despierta de inmediato en la punta del pene o los labios mayores, por ello en los niños es casi diagnóstico el que al término de la micción además de llorar, literalmente se jalen los genitales. También es muy típico, “sentirle y oírle” cuando se introduce el cistoscopio rígido. En raras ocasiones, se puede encontrar un “cálculo escrotal”, que en realidad esté dentro de la vejiga herniada. Algunas veces cursan con priapismo.

El US y la radiología convencional son muy útiles para el diagnóstico, invariablemente se debe estudiar todo el trayecto urinario. El manejo es la extracción, la que actualmente en la mayoría de los casos se efectúa por endoscopia.

Cuerpos extraños en la vejiga.

Estos se suelen introducir al reservorio urinario por migración desde un órgano vecino, traumatismo, introducción quirúrgica (suturas, grapas o fragmentos de un balón de la sonda de Foley [1861-1966]) o iatrogénica (gasa). Entre la población en general, las causas principales suelen ser autoerotismo, juegos sexuales, curiosidad, o alteraciones mentales. Al igual como sucede con los del recto, siempre se describen variedades por demás asombrosas.

La complicación universal de no removerse de inmediato, es la formación de cálculos; muchas veces el núcleo es un fragmento de sutura, pero también lo llega a ser un pasador para pelo o una rana de plástico. De acuerdo a sus características morfológicas, puede llegar a perforar la pared vesical e incluso generar una fistula; no es raro que sea causa desapercibida o no imaginada de infecciones repetidas de la orina, por lo que se pasa por alto el diagnóstico ya que, sobre todo en mujeres, la infección se considera como frecuente, y no se estudia con mayor cuidado. El manejo de elección desde luego es la extracción, habiéndose descrito procedimientos distintos, variados e ingeniosos para hacerlo, y claro lo que dicta cual es el mejor, además del tamaño y la movilidad del objeto, es la experiencia del operador.

Hernia vesical.

Son raras; se llegan a encontrar entre el 1% y el 4% de las hernias inguinales, pero en los varones obesos de entre 50 y 70 años, la frecuencia llega hasta el 10%. En ocasiones la vejiga se queda atrapada en el canal inguinal o baja hasta el escroto, en cuyo caso el paciente refiere que tiene que orinar en dos tiempos, ayudándose, para lograr el vaciamiento total, con la compresión de la bolsa escrotal. También se pueden asociar a infecciones urinarias graves, uropatía obstructiva e incluso infarto vesical que para su manejo requiere de cistectomía subtotal, o un absceso escrotal. En alguna serie se ha descrito hasta en el 11% de casos de cáncer, en sujetos con hernias vesicales inguino-escrotales. Ocasionalmente se llega a confundir con divertículo vesical. El cirujano siempre debe ser cuidadoso al explorar el canal inguinal, el cual finalmente ¡llega a estar lleno se sorpresas!

Infecciones e inflamaciones urinarias bajas.

Las infecciones urinarias bajas (IUB) es decir de la vejiga y uretra, son muy comunes en la consulta externa así como causa de un buen número de ingresos hospitalarios, lógicamente ello conlleva un enorme gasto económico. Estas van desde la bacteriuria asintomática hasta el choque séptico y la falla orgánica múltiple. Se acepta que las bacterias ascienden desde la uretra, y el problema no debe menospreciarse ya que con el paso del tiempo llegan a ascender al riñón y presentarse hipertensión, daño renal, preeclampsia e incluso enfermedad renal terminal.

La *cistitis aguda no complicada*, es una infección no compleja que se da en ausencia de algún factor predisponente que afecta su microbiología, frecuencia y

recurrencia; éstas afectan más a las mujeres en edad reproductiva y entre el 75% y el 90% son ocasionadas por *Escherichia coli* y sólo del 5% al 15% por *Staphylococcus saprophyticus*. Las especies *Klebsiella* y *Proteus mirabilis* ocasionan el resto. Los datos clínicos característicos son disuria, urgencia, dolor suprapúbico, y en ocasiones dolor lumbar. La orina es turbia y mal oliente.

Se llama *infección recurrente* a la que repite durante los siguientes seis meses después del episodio inicial bien manejado. También es frecuente y puede ser ocasionada por el mismo patógeno, ya sea porque éste se reintrodujo o porque permaneció latente dentro del huésped, claro también puede ser ocasionada por una bacteria distinta. En animales de experimentación se ha demostrado el hecho de que la *E. coli* uro-patogénica tiene la capacidad de invadir el epitelio vesical, lo que sugiere la posibilidad de que ésta sea un reservorio intracelular desde el cual re emerge el microorganismo.

Si bien es cierto que las anomalías anatómicas y funcionales son predisponentes, éstas no se encuentran siempre, sobre todo en mujeres en la que recurren con cierta periodicidad, por ello invariablemente hay que investigar si sería posible que se asociaran al uso de agentes espermaticidas o a diafragmas, así como las características de sus relaciones sexuales y antecedentes de índole familiar. También se ha considerado la posibilidad de ser más frecuentes, en mujeres no secretoras en su urotelio de antígenos de grupos sanguíneos (ABO, Lewis, etc.), ya que en ellas existen más receptores bacterianos, que en las que si los secretan.

Se catalogan como *infecciones complicadas*, a las que se presentan en pacientes con patologías concomitantes ya sea médicas, funcionales o anatómicas, las que por un lado aumentan el riesgo de padecer infecciones iniciales, y por otro reducen la efectividad del tratamiento, con lo que la flora bacteriana se va desplazando a cepas que aunque en si mismas sean menos virulentas que las de inicio, son más resistentes a los antibióticos. Dentro de las patologías concomitantes se encuentran diabetes, vejiga neurogénica, catéteres permanentes, y desde luego cualquier clase de obstrucción.

En los *varones*, la mayoría de las IUB deben ser consideradas como complicadas, aunque existen algunas que únicamente cursan con cistitis, en las que no se encuentran factores predisponentes, por lo que deben ser catalogadas como no complicadas. Entre las causas de IUB en varones, se encuentra el coito anal sin protección, o con una pareja sexual cuya vagina este colonizada por uro-patógenos, a lo que se suman, hipertrofia prostática, cálculos, tumores, fibrosis, estenosis y desde luego diabetes. Algunos grupos incluyen la falta de circuncisión aunque ello no es universal ni lógico, a menos que exista fimosis importante.

La presencia de sondas intravesicales es la principal causa de IUB nosocomial y lamentablemente suele ser en ese entorno, la responsable de septicemia Gram-. Claro también ocurren en aquellos que residen en sus hogares. Para darse una idea de la magnitud del problema, baste recordar que se venden anualmente cerca de **100 millones** de sondas vesicales, la mayoría tipo Foley. La aparición de la colonización microbiana del trayecto urinario bajo, que invariablemente debe ser estéril en condiciones normales, está directamente relacionada con el tiempo de permanencia de la sonda, así como si ella entra por la uretra, vía suprapúbica o a través de un

canal subcutáneo. La piuria (Gr. *pyon* = pus + *ouron* = orina) que se presenta en muchos de los pacientes con bacteriuria o funguria, suele con mucha frecuencia ser asintomática, por lo que no se requiere tratamiento. Sin embargo entre el 10% y 25% si llegan a ser sintomáticos e incluso a desarrollar choque séptico aislándose bacterias en la sangre idénticas a las de la orina; claro si el paciente también tiene por ejemplo un catéter endovenoso, se debe determinar con precisión el origen ya que manejo adecuado es completamente distinto. La flora bacteriana en estos casos va cambiando, de tal manera que además de *E. coli*, se aíslan otros Gram—como son *Pseudomonas*, además de enterococos, estafilococos y *Candida*.

Se dan casos de bacteriuria o funguria **asintomáticos**, como se define al hecho de contar con por lo menos dos uro-cultivos consecutivos positivos en un paciente sin problema alguno. En la mayoría de los adultos jóvenes de ambos sexos, la orina es estéril normalmente, pero en las mujeres entre los 18 y 40 años de edad, se llegan a detectar de 0.5 a 0.7 episodios esporádicos de bacteriuria asintomática; sin embargo llegan al 20% en mujeres ancianas y a entre el 15% y el 50% entre aquellos que viven en asilos u hospitales de larga estancia. Entre los cateterizados permanentemente, el aislamiento de bacterias u hongos llega a ser del 100%. Esto obviamente obliga a tener en mente, que lo que determina la decisión de tratar o no a los enfermos depende del contexto social, el sexo y claro el cuadro clínico, no el mero aislamiento de bacterias urinarias. La muestra de orina, debe tomarse a la mitad de la micción.

En las mujeres embarazadas el problema es frecuente; y la mayoría de las veces, se manifiesta como cistitis. Actualmente, la atención prenatal adecuada de la embarazada debe incluir a la altura de la semana 16 de la gestación, la búsqueda de bacteriuria asintomática, lo que se recomienda hacer mediante dos muestras separadas de orina miccional, que tiene una especificidad del 95%, en contra de sólo el 80% de conformarse con una sola toma; si no existen anomalías predisponentes o antecedentes de infecciones repetidas, lo más probable es que el embarazo transcurra sin ésta complicación.

Dependiendo de lo agudo o crónico del cuadro, los cambios histopatológicos son meramente inflamatorios, sin mayor particularidad celular, ya que sólo se encuentran los respectivos componentes celulares; ocasionalmente se identifican úlceras, ya sea aisladas o tan extendidas que prácticamente comprometen a toda la mucosa, otras veces hay mucho exudado. La cronicidad genera fibrosis, la cual como se verá más adelante, en algunas infecciones es tan importante, que se requiere de procedimientos quirúrgicos para lograr reponer en algo la capacidad vesical.

Las IUB entre los pacientes pediátricos, debe obligadamente a orientar hacia la posible existencia de una anomalía genito-urinaria, sobre todo si en un menor de dos años de edad la infección se descubre al estudiarle un cuadro de fiebre de origen desconocido. También son más comunes en las niñas (3%) que en los niños prepuberales (1%). Es conveniente tener en mente que las muestras de orina deben tomarse ya sea mediante punción suprapúbica o a través de catéter urinario.

Finalmente, el vaciado incompleto de la vejiga por la causa que sea, así como la colonización del periné, los esquemas de inmunosupresión, o enfermedades que deprimen la inmunidad como la diabetes y el cáncer, los cálculos o cuerpos

extraños, y la deficiencia de estrógenos, son los principales promotores de la IUB, por lo que deben ser manejados de manera integral, ya que la infección es en ellos, es una mera manifestación de la enfermedad de base.

La *cistitis enfisematosa* es una manifestación seria de la infección vesical por gérmenes productores de gas, afortunadamente es rara. Se caracteriza por la presencia de bolsones de gas en y alrededor de la pared vesical, a consecuencia quizá de la fermentación de albúmina o azúcar presentes en la orina, la que se da por la acción hongos o bacterias.

Además de las manifestaciones de irritación de las vías urinarias, puede existir neumaturia, que aunque muy sugestiva del problema, no es tan frecuente. Predomina en las mujeres, así como en sujetos con algún tipo de inmunosupresión, además en portadores de diabetes mellitus, infecciones urinarias recurrentes, estasis urinaria, vejiga neurogénica y receptores de algún trasplante. El organismo que más se aísla es *E. coli* pero también se encuentra *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Clostridium perfringens* y *Candida albicans*. Es posible que el gas entre a la pared por disección intramural o porque las bacterias hayan penetrado a la misma. A pesar de la gravedad que implica, en general éste problema, no es tan serio como lo son la pielitis y pielonefritis enfisematosa o un absceso renal con gas.

El aire, también puede llegar al trayecto urinario, al margen de las infecciones, por trauma, fistulas vesico-enterales consecutivas a radiación, carcinoma rectal, enfermedad diverticular del colon o de Crohn, así como por iatrogenia. El diagnóstico se efectúa por radiología convencional.

La *tuberculosis genito-urinaria* ocurre entre el 15% y 20% de los casos de tuberculosis pulmonar, con una prevalencia de 400 por 100,000 individuos. La *vesical* habitualmente está relacionada a la renal y afecta por igual a ambos sexos, la mayoría de ellos en la cuarta década de la vida. Se trata de inicio de un cuadro clínico insidioso lo que retrasa el diagnóstico, y en consecuencia el inicio del tratamiento. La infección vesical se presenta como una cistitis en parches, en el cual el urotelio se inflama por *Mycobacterium tuberculosis* lo que resultan en inflamación granulomatosa, necrosis caseosa y finalmente reparación por fibrosis. Las lesiones iniciales se aprecian en la periferia de los orificios ureterales y el trigono, cuya mucosa se ve pálida por el edema subyacente que precede a la presencia de granulomas, los que incluso hacen difícil la identificación del orificio ureteral durante la endoscopia. Ya son excepcionales los estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo aún hay casos no atendidos oportunamente, y en ellos se genera una gran contracción de la vejiga con reducción de su capacidad, la que puede ser más o menos benigna, moderada en la que se disminuye relativamente poco (150 y 200 ml), hasta tan seria que afecta toda su estructura, por lo que pierde casi toda su capacidad y en consecuencia deja de funcionar como una vejiga (*L. vesica, cystis*; Gr. *kystis* = receptáculo). La cúpula es la principal afectada, el trigono sufre en general menos daño; sin embargo la fibrosis es tal que el reservorio se deforma y disminuye considerablemente su distensión y en consecuencia la capacidad, a grado tal que para que ésta se mejore en algo, se requiere de reimplantes de los uréteres y plastias, habitualmente con algún segmento del tubo digestivo.

La *esquistosomiasis*, también conocida como Bilhariazis en honor a Bilharz (1829-1862) es una enfermedad parasitaria que afecta a unos 200 millones de personas en el mundo, y están en riesgo de padecerla otros 400 millones que residen en países africanos, del Medio Este, Asia y Latino América. Muchas de las zonas donde es endémica, también sufren los estragos del paludismo. Lógicamente con la tremenda migración existente desde zonas infestadas, y la presencia en ellas de tropas, cuerpos de paz, de ayuda y turistas, ha hecho que cada vez se encuentren con más frecuencia casos en ciertos lugares de la aldea global, en donde con anterioridad nunca de identificaban.

La presentación urinaria, ocasionada habitualmente por *Schistosoma haematobium* es endémica, y la mayoría sufren lesiones vesicales por el depósito de los huevos que generan una reacción granulomatosa, aunque algunos también tienen lesiones renales. Por alguna razón desconocida, predomina en varones (3:1). Clínicamente se caracteriza por hematuria, leucocituria, disuria, urgencia, y dolor suprapúbico. El desenlace es variable, ya que algunos enfermos, además de las molestias urinarias sólo padecen síntomas moderados por la anemia hipocrómica, mientras que otros llegan a la gran cicatrización y deformidad de los uréteres y la vejiga, además de cursar con súper infecciones bacterianas, daño renal grave y finalmente IRT.

La infestación es tremenda. Después de madurar el esquistosoma vive de manera indefinida en el sistema venoso del huésped y pone huevos durante varios años, incluso décadas, lo que explica porque muchos sujetos, pueden permanecer asintomáticos durante bastante tiempo, después de haber estado en zonas endémicas. Por alguna razón desconocida *S. haematobium*, tiene predilección por los plexos venosos de la vejiga y el uréter. Pareciera ser que son los huevos, más que las formas adultas las que generan el daño estructural, y se suelen afectar además de la vejiga y los uréteres, las vesículas seminales, próstata, uretra, conductos deferentes e incluso los testículos; en las mujeres se llegan a apreciar lesiones intrauterinas.

Los huevos, se encuentran entre las capas de estos conductos y órganos, en donde ocasionan una reacción granulomatosa inicial e incluso la formación de lesiones polipoideas. En éstas etapas iniciales, el enfermo expulsa por la orina cientos de huevos al día, con lo que se contaminan las aguas y se reinicia el ciclo; la hematuria se hace casi siempre al término de la micción, pero suele pasar desapercibida, por lo que cuando se hace el diagnóstico, las lesiones ya son serias.

El diagnóstico en etapas tempranas, tradicionalmente se ha hecho con la identificación de los huevos en la orina. La manera de hacerlo es mediante el estudio los últimos centímetros de varias muestras de orina tomadas entre las 10 am y las 2 pm, y centrifugadas en un recipiente seco; otros recomiendan el estudio en la primer orina de la mañana. De hecho es conveniente que el sujeto camine o trote un poco antes de proporcionar la muestra, para favorecer con ello que los huevos se desprendan de la mucosa; también se suelen identificar en el líquido seminal.

Si los gusanos mueren, se pasa a una fase inactiva en la que ya no se encuentran huevos viables en la orina, pero si quedan siempre muchos de ellos calcificados en la pared vesical. A medida que disminuye la inflamación, se incrementa la fibrosis mural con pérdida de la muscular y obviamente la contracción. El aplastamiento

de los pólipos genera los típicos parches arenosos visibles en la endoscopia, los que permiten facilitar el diagnóstico histológico. Hoy en día, se cuenta también con pruebas de radioinmuno ensayo que permiten detectar anticuerpos circulantes, además de métodos de ELISA (del inglés *enzyme-linked immunoabsorbent assay*) que emplea el antígeno microsomal de *S. mansoni* adulto.

En resumen, la patología vesical de ésta infestación incluye además del engrosamiento de su pared, la presencia de pólipos (poliposis quística) o de masas que se proyectan hacia su luz, de tal forma que en la cistoscopia además de ellas, también se aprecian tubérculos blanquecino-amarillentos, los que al confluir generan nódulos. Algunos huevos muertos se calcifican dando una apariencia de parches arenosos sobre todo alrededor de los orificios ureterales. En casos muy avanzados, hay ulceraciones, granulomas e incluso papilomas, hiperplasia urotelial, metaplasia escamosa o glandular y con el tiempo displasia urotelial y carcinoma escamo celular.

Todo éste cuadro por demás trágico, es “simplemente prevenible” con el control del caracol que es el huésped intermedio, el uso de botas de hule altas y claro el tratamiento oportuno. Además del manejo con praziquantel, al igual que en la tuberculosis, se llegan a requerir procedimientos para eliminar las estenosis e incrementar la capacidad del reservorio.

Las *cistitis por virus* son muy raras en pacientes con un sistema inmunosuficiente, sin embargo cada día se reconoce más su participación como causa de IUB sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. Entre los agentes causales se encuentran los del grupo humano polioma incluyéndose los virus BK y JC, los del grupo adenovirus, citomegalovirus e incluso virus del herpes humano 6.

Los *virus polioma*, reportados en 1971 deben considerarse como patógenos emergentes. Cada día se hace más evidente la participación del BK en la generación de patología renal y vesical en sujetos manejados con agentes inmunosupresores, como son aquellos que reciben un trasplante de médula ósea (5.7% a 7.7%) o renal, de los cuales entre el 2% y el 5% llegan a presentar este tipo de complicación. Se manifiesta por disfunción renal, obstrucción ureteral, *cistitis hemorrágica* e incluso carcinoma vesical. Hasta el 85% de los adultos tenemos evidencia serológica de exposición al virus, lo que sugiere que la presencia de una infección latente y asintomática, la cual se reactiva en el huésped inmunosuprimido, quien presenta un cuadro de cistitis hemorrágica, que puede ir desde algunas áreas hiperémicas de la mucosa con lesiones hemorrágicas en la bóveda vesical, hasta tumores papulosos circunscritos. El cuadro clínico se caracteriza por urgencia, frecuencia y hematuria intermitente; sólo excepcionalmente se han reportado casos de nefritis. La pared de la vejiga se encuentra francamente engrosada. También se ha descrito en pacientes con SIDA, e igualmente, sólo en algunos casos aislados de sujetos sin compromiso inmunológico.

Los adenovirus también generan un cuadro semejante, de ellos que se han descrito más de 50 especies, afectando a enfermos con compromiso inmunológico; se pueden complicar con nefritis ascendente

La prueba de oro para el diagnóstico de las IUB por virus es su aislamiento en la orina (sensibilidad del 80%), sin embargo actualmente se basa en técnicas

moleculares y de la reacción a la polimerasa, por medio de las cuales se puede determinar la carga viral. Además de las medidas de sostén, se recurre, a agentes antivirales “de amplio espectro”, que se sabe, son activos contra la mayoría de estos patógenos.

La *cistitis intersticial* (CI), también es conocida como úlcera de Hunner (1868-1957). Se trata de síndrome heterogéneo, al que algunos conceptos fisiopatológicos actuales le relacionan con varios acontecimientos, como sería el papel alterado de la célula urotelial manifestado por aumento de su permeabilidad, la liberación de neurotransmisores/neuropéptidos e inflamación neurogénica. A lo que parece sumarse una sobre regulación de los nervios vesicales y la participación de los mastocitos, lo que en su conjunto, literalmente daría lugar a una inflamación de naturaleza *neuroinmunoendócrina*.

Se puede aseverar con cierta certeza que se trata de una alteración vesical ocasionada por disfunción epitelial, ya que muchos estudios han identificado cambios histopatológicos, expresiones genéticas y modificaciones moleculares, que intervienen en la pérdida de la función de barrera del urotelio. Es más común en mujeres. Clínicamente se caracteriza por urgencia y frecuencia urinaria, dolor suprapúbico y pélvico, el que se acentúa con el llenado vesical y se alivia con la micción; algunas mujeres refieren dispareunia (Gr. *dyspareunos* = mal acoplado, mal acompañado) y molestias vulvares, ocasionalmente hay hematuria. Llega a ser tan molesta que afecta seriamente la calidad de vida de los enfermos; por lo que llega a caer dentro de la clasificación de síndrome de vejiga dolorosa. El dato más característico, es que por lo menos de inicio, sólo se presenta un síntoma pasando hasta dos años o más, antes de que coincidan los tres señalados. Lo importante en el diagnóstico diferencial es que si bien los síntomas son floridos, nunca se asocian a infección.

La cistoscopia en ocasiones revela una úlcera en la bóveda, pero no es un hallazgo universal. Las biopsias vesicales muestran hipertrofia de la pared con un infiltrado rico en mastocitos, también se ha descrito fibrosis, edema y vaso dilatación, sin embargo estos datos nunca están en relación proporcional a la seriedad del cuadro clínico. Podría confundirse con un carcinoma vesical *in situ*, lo que obliga por ende, para descartar una lesión maligna, al estudio citológico de la orina y a las biopsias repetidas de ser necesario.

Es muy posible que la explicación esté en la presencia de los mastocitos; los estudios con microscopio electrónico y las técnicas modernas de tinte inmunohistoquímico, sugieren lo mismo.

Algunas pacientes también cursan con disfunción del piso pélvico, síntomas ginecológicos y síndrome de intestino irritable.

La *cistitis incrustada* es una forma rara de cistitis crónica, en la cual se encuentran en la mucosa vesical, placas calcificadas de sales de calcio incluyendo fosfato, carbonato y amonio-magnesio, que se hacen acompañar de inflamación y ulceraciones, cuadro que coincide frecuentemente, pero no siempre, con orina alcalina. Un hallazgo típico es la presencia de necrosis tisular por debajo de las incrustaciones. La calcificación de la pared vesical es evidente a los RX.

Tradicionalmente, la etiología se ha relacionado a la presencia de *Corynebacterium urealyticum*, que es una bacteria Gram+ y ureasa +, con una

morfología difterioide. Existen otras más que también dividen a la urea como *Proteus mirabilis*, *Streptococcus haemolyticus*, *E. coli* y *S. viridians*, los que en efecto alcalinizan a la orina. Sin embargo se identifican algunos casos en los que la orina es ácida.

Recientemente se ha incorporado la sugerencia de que unas partículas enanas (Gr. **nanos** = enano) calcificantes (anteriormente nano-bacterias), podrían jugar algún papel en la etiología de éste problema. Las nano-partículas calcificantes son unos complejos macromoleculares, autopropagantes y cultivables, que se consideran como bacterias, pero que por falta de una prueba genómica definitiva, no se catalogan como microorganismos. Se llaman así por ser tan pequeñas [las nano-partículas, van de los 50 a los 500 nanómetros (nm)]. Su cubierta externa está compuesta de fosfato de calcio, la cual bajo el microscopio electrónico se ve como una cubierta densa a los electrones, pero con un núcleo traslúcido. Estas nano-partículas calcificantes ¡son los agentes más pequeños (50-500 nm) replicables mediante cultivo en el mundo!

También se han encontrado casos de cistitis incrustada cuando para el tratamiento de algunos casos de carcinoma vesical, se recurre a la aplicación intravesical de BCG o mitomicina C, así como en algunos con drenaje vesical con sonda muy prolongado.

Las incrustaciones se resuelven con lavados vesicales y procedimientos endoscópicos. Es conveniente acidificar la orina alcalina y recurrir a los antibióticos.

La *cistitis quística y glandular* (CQG) es un hallazgo frecuente en las vejigas normales, y representa nidos quísticos de células del urotelio que tiene un recubrimiento de células cuboidales o columnares, y que sólo semejan glándulas ya que en la mucosa vesical normal **no** las hay. La CQG, está asociada a la proliferación reactiva de los nidos de von Brunn que presentan una dilatación quística, sin que ello signifique un dato patológico, aunque suele coexistir con inflamación e incluso carcinoma, por ello, y en base a toda la información disponible actualmente, no requiere de más vigilancia que el cuadro clínico que motivó la cistoscopia y toma de muestras.

La *malacoplaquia vesical*, presenta lesiones similares a las que se presentan en otras localizaciones (riñón, pulmón, aparato digestivo, SNC, aparato genital femenino, hueso y lengua), aunque entre el 60% y el 75% se da en la vejiga. Es más frecuente en mujeres (4:1) y se presenta desde los seis meses hasta los 85 años de edad, predominando entre la quinta y sexta década de la vida. Por medio de la cistoscopia, se aprecia una lesión amarillenta, polipoidea, de superficie tersa y con un halo de hiperemia. Se considera que se ocasiona por un defecto de la función bactericida de los macrófagos lo que causa un estado infeccioso, persistente y recurrente e inflamación crónica. Se asocia principalmente a infecciones por coliformes Gram—(habitualmente *E coli*), en las cuales los macrófagos no son capaces de efectuar la lisis bacteriana completa, depositándose dentro de los histiocitos fragmentos bacterianos y bacterias activas; a estos histiocitos se les conoce como células de von Hansemann (1858-1920). Histológicamente, en su inicio, se trata meramente de un proceso inflamatorio, a lo que sigue una segunda fase en la que se identifican los típicos y patognomónicos cuerpos de Michaelis-Gutmann,

para de ahí pasar a la fase de fibrosis. Su apariencia cistoscópica puede hacer que se confunda con lesiones polipoideas malignas por lo que hay que estar atento al diagnóstico diferencial, ya que no hay elementos para considerarle como una lesión preneoplásica.

Lesiones tumorales de la vejiga urinaria.

Las hay benignas y malignas, estas últimas puede ser primarias o secundarias.

Lesiones vesicales tumorales benignas.

Las masas que comprometen a la vejiga, suelen cursar con hematuria pero en general son raras. Para fines prácticos se pueden dividir en las que son francamente tumorales pero no son malignas, y en aquellas lesiones que solamente semejan tumores.

Las *lesiones que semejan tumores*, son de diversa naturaleza.

La *cistitis polipoidea* (término en el cual también se incluye la cistitis papilar, que es una fase más crónica) ocasionada por irritación como sucede con las sondas vesicales, en las fistulas o cuando la vejiga está en contacto por ejemplo con un absceso en algún anexo uterino. Se trata de lesiones sincrónicas con metaplasia intestinal y **no son** neoplásicas, sin embargo existiendo la posibilidad de degeneración del epitelio metaplasico hacia adenocarcinoma. Predomina en las mujeres (3:1) y fluctúa entre los 19 y los 93 años de edad con una media de 63. El diagnóstico es histológico.

El *adenoma nefrogénico* (metaplasia mesonefroide) puede presentarse como una pequeña lesión dentro de la vejiga o un cuadro florido difuso que puede tener una superficie plana o papilar. Se asocia generalmente con una lesión antigua de la vejiga o la uretra, infección crónica, litiasis vesical y en vejigas sometidas a varias intervenciones quirúrgicas o a cateterización prolongada. Se considera una transformación benigna del urotelio, caracterizada por una proliferación tubular o microquística epitelial con crecimiento endofítico o exofítico dentro de la lámina propia. Es una patología poco entendida, que se puede localizar en áreas inflamadas, vasculares y hemorrágicas de la mucosa vesical, o ser de una distribución amplia que incluso llega a ocasionar obstrucción ureteral. Su apariencia cistoscópica es la de una mucosa vesical elevada, polipoidea y bulosa. Algunos autores han sugerido que puede ser una lesión precursora de adenocarcinoma de células claras (adenocarcinoma nefroide), pero esto nunca se ha demostrado. Se ha descrito recientemente una variante de esta lesión a la que se ha denominado adenoma nefrogénico fibro mixoide, que es muy parecida al adenocarcinoma mucinoide, en el cual predominan las células en huso, pero se encuentran algunas estructuras tubulares y otras que semejan cuerdas celulares.

El *pseudotumor inflamatorio* de la vejiga es un tumor benigno de células en huso. Ha recibido varios nombres como proliferación pseudo sarcomatosa miofibroblastica, proliferación pseudo maligna de células en huso, pseudo sarcoma, fascitis nodular de la vejiga y respuesta pseudo sarcomatosa reactiva. Se han encontrado lesiones semejantes en el pulmón asociadas a infección por

Mycobacterium intracellulare, *Corynebacterium equi*, *Bacillus sphaericus* y *Coxiella burnetti*, pero no es el caso en la vejiga. Durante la cistoscopia se aprecian como masas exofíticas polipoides o nodulares, algunas veces ulceradas y con un anclaje con base muy ancha en la pared vesical. Microscópicamente, se debe distinguir, en base a la ausencia de atipia nuclear y ausencia de invasión vascular, del leiomioma y el carcinoma. Algunas veces hay hallazgos atípicos como cierta actividad mitótica, necrosis y extensión hacia la muscular e incluso la grasa perivesical. Se desconoce su etiología, siendo más frecuente en mujeres cercanas a los 35 años de edad. Se trata de una lesión benigna que se maneja con resección simple.

La *endometriosis* llega a presentarse en el trayecto urinario en entre el 16% y el 14% de mujeres que la padecen, pero se considera que de ellos, sólo del 1% al 2% presentan síntomas urológicos, los que hasta en el 84% se deben a compromiso vesical, y sólo el 7%-15% a problemas de uréteres, 4% renales, y 2% uretra. Los datos clínicos son por demás muy específicos del problema. Clínicamente, el cuadro es de menuria (Gr. *mēn* = mes + *ouron* = orina), así como síndrome pélvico doloroso. Los implantes vesicales, se inician la mayoría de las veces a partir de los localizados en el fondo de saco vésico uterino, sobre todo en mujeres con el antecedente de cesáreas, ya que durante el procedimiento se suele liberar endometrio hacia la cavidad peritoneal. De ahí, el tejido endometrial crece a través del músculo hacia la mucosa vesical, a la cual padece hacia la luz vesical; rara vez llega a crecer a través de la mucosa produciendo una masa polipoide que en algo se parece al cáncer vesical. Las zonas vesicales más afectadas son el trigono y la cúpula. A pesar de lo cíclico de sus manifestaciones, no se piensa en el diagnóstico, llegando a pasar hasta varios años para hacerlo.

La apariencia cistoscópica lógicamente varía de acuerdo al ciclo menstrual, haciéndose las lesiones mucho más evidentes durante la hemorragia catamenial, ya que se encuentran más grandes y congestivas, aunque es obvio que si las lesiones invaden únicamente a la adventicia, la cistoscopia es inútil para hacer el diagnóstico. En el diagnóstico diferencial se deben contemplar amiloidosis, malacoplaquia, cistitis glandular, adenoma nefrogénico, carcinoma, angiomas y leiomiomas.

La *cistitis quística y glandular* es un hallazgo relativamente frecuente en las vejigas normales y representa nidos de células uroteliales que desarrollan un recubrimiento columnar o cuboidal. Se acepta que es una proliferación reactiva de los nidos de von Brunn los que se dilatan formando quistes. Se le suele encontrar como ya se dijo en la mucosa normal, pero también en casos de problemas inflamatorios e incluso de carcinoma; también puede coexistir con algunos cambios de metaplasia intestinal. Muy ocasionalmente se asocia a lipomatosis pélvica, pero no existe evidencia sustentable para considerarla como una lesión premaligna, a pesar que algunos autores así lo consideran.

La *amiloidosis* vesical resulta del depósito de amiloide. La amiloidosis puede ser primaria, secundaria y hereditaria. En la primaria los depósitos contienen inmunoglobulina de cadenas ligeras sin que exista alguna causa que pueda explicar su origen; en la secundaria el amiloide contiene proteína sérica A, que es producida en respuesta a las citoquinas provenientes de tejidos inflamados crónicamente,

como sucede en los casos como la artritis reumatoide o la tuberculosis. En la tercera o hereditaria entre sus causantes, se agrupa un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen diferentes patrones de compromiso visceral y además son de índole familiar; se les puede clasificar como únicas en las que sólo se afecta un órgano, o sistémicas en el que se identifican lesiones en varios sitios.

La lesión primaria en la vejiga es rara, y puede ser causa de hematuria intermitente. La cistoscopia, permite visualizar una lesión exofítica que sangra con facilidad, llega a estar ulcerada, y distorsionan al contorno vesical con defectos de llenado; radiográficamente se pueden identificar calcificaciones. El estudio histológico, muestra en el epitelio vesical depósitos grandes y homogéneos de un material rosa pálido acelular. La tinción con Rojo Congo es muy demostrativa como lo es el que los depósitos sean positivos a anticuerpo contra amiloide antihumano. También se llegan a encontrar lesiones similares en la uretra.

En estos casos es muy importante excluir amiloidosis sistémica, lo que se hace por medio de la electroforesis sérica y urinaria, placa de tórax, y de ser posible biopsia rectal o aspiración de grasa subcutánea. La electroforesis sérica, ayuda a excluir enfermedades linfoproliferativas como el mieloma múltiple, macroglobulinemia, y gamopatía monoclonal.

La infección con *virus del papiloma humano*, llega a ocasionar condilomas vesicales, y dado que esa infección se relaciona a cáncer genital, se ha considerado la posibilidad de que pueda generar también lesiones malignas en la vejiga. Hasta el momento actual eso no parece ser el caso, aunque sí podría ser cierto que estas infecciones podrían tener un efecto negativo sobre el comportamiento y evolución del carcinoma de células de transición de la vejiga.

La incidencia de lesiones de las VUB por *radiaciones ionizantes*, es de aproximadamente el 21%, sin embargo de ellas sólo 2.5% suelen ser relacionadas exclusivamente a la radiación, ya que en la mayoría de los casos se tiene el efecto aditivo de la cirugía y la quimioterapia. De ellas, la vejiga, dependiendo de la dosis, se lesiona entre el 3% y el 12%, el uretero es bastante resistente, aunque muchas veces la fibrosis y estenosis, aparece varios años después del tratamiento, siendo en casos de cáncer de cérvix de 1% al primer año, 1.2% después de 10 años y de 2.5% a los 20 años.

Lesiones tumorales benignas de la vejiga.

Invariablemente se presentan como una masa.

Los *leiomiomas* son raros y corresponden al 0.43% de los tumores benignos de la vejiga, presentándose la mayoría en mujeres (76%). Pueden ser endovesicales (63%), intramurales (7%) y extravesicales (30%) y los síntomas precisamente están en relación a su tamaño y ubicación. El 19% son asintomáticos y de ellos, la mayoría son extravesicales, en los demás y en orden decreciente se descubren al estudiar a enfermas con datos de obstrucción urinaria, STUB, hematuria y dolor en el flanco. En la mayoría de los casos el urotelio está intacto, aunque ocasionalmente se encuentra alguna ulceración. Ocasionalmente se palpan mediante la exploración bimanual, y se identifican con los métodos de imagen. Histológicamente son idénticos a los uterinos, y no es raro que coincidan o aparezcan después de una

histerectomía por esa causa. Se suelen extirpar sin dificultad aunque pueden recurrir, aunque no se ha reportado caso alguno de malignidad. Se conoce su asociación con linfangioleiomiomatosis pulmonar, que se caracteriza por la proliferación de células de músculo liso anormales alrededor de las estructuras broncovasculares en mujeres premenopáusicas.

Los *hemangiomas* de la vejiga constituyen el 40% de los tumores benignos y son el 0.6% de los tumores primarios. Pueden darse en cualquier edad, pero la mayoría de los enfermos son mayores de 30 años; la mayoría se presentan con hematuria. También se les llega a encontrar en la uretra. De acuerdo a su patrón histológico se clasifican en cavernosos, capilares, venosos o racimosos, siendo los primeros los más frecuentes.

Los *paragangliomas* (feocromocitomas) extrarenales constituyen entre el 10% y el 20% de los productores de catecolaminas; pueden ubicarse en diferentes sitios, pero sólo el 1% se localizan en la pared vesical en donde es posible identificares por gamagrafía. Sus manifestaciones clínicas, en general se deben a los efectos de las aminas que sintetizan y que se vierten directamente a la circulación, como son sobre todo epinefrina y norepinefrina, aunque también pueden producir dopamina, HACT, somatostatina y calcitonina. La hipertensión es el dato principal, y en su localización vesical, ésta se relaciona de manera patognomónica con un pico durante la micción, así como con cefalea, palpitaciones y ansiedad. Se confirma su presencia mediante la determinación de niveles séricos y urinarios de catecolaminas y desde luego TC o RNM.

El *papiloma invertido* (PI) del trayecto urinario, es un tumor raro del urotelio (2.2%) Se trata de una lesión, en la que de manera característica, la proliferación del urotelio da nidos de cuerdas invertidas, los que al dirigirse hacia el tejido fibrovascular vesical, ocasionan una pequeña tumoración cubierta con urotelio intacto la que no tiene apariencia de ser papilar vista desde el interior de la vejiga, ya que su proyección papilar es invertida, sólo apreciándose como se introduce por medio del estudio histológico. Generalmente se le ha considerado como una lesión benigna, sin embargo existen reportes de casos con lesiones multicéntricas, recurrencia y de asociación con carcinoma de células transicionales. Por ello algunos grupos aconsejan vigilancia periódica y prolongada. Desde luego, la localización de un papiloma invertido en la cavidad seno-nasal es otro asunto totalmente diferente.

El diagnóstico de "*papiloma vesical*" desde el punto de vista histológico debe ser muy rígido, de tal manera que dicho calificativo se debe aplicar únicamente a lesiones papilares de tejido laxo fibro-vascular, recubiertas de urotelio normal, aisladas, pequeñas y que predominan en sujetos jóvenes. Su descubrimiento es accidental y es excepcional que reaparezcan después de su extirpación endoscópica.

Los *quistes dermoides*, son tumores benignos, que son considerados como anomalías del desarrollo, y aunque muy rara vez, también se llegan a encontrar en la vejiga. Habitualmente contienen pelo y material calcificado aunque también llegan a tener grasa, y ocasionalmente están asociados a divertículos y cálculos vesicales. Histológicamente se suele confirmar la presencia de anexos cutáneos (glándulas sudoríparas y folículos pilosos) así como piel, tejido adiposo y tejido

fibroblástico. Por cistoscopia se suele identificar una masa polipoidea grisácea cubierta con depósitos blanquecinos, habitualmente localizada en la línea media anterior, lo que podría explicarse quizá por el hecho de que los teratomas de la línea media posiblemente se generan de células germinales anormales cuando el tubo neural se cierra entre la tercera y la quinta semana de vida embrionaria. Las calcificaciones suelen darle una apariencia de cálculo vesical, pero no se desplaza permaneciendo siempre en la línea media.

Lesiones tumorales malignas de la vejiga.

La lesión urológica maligna más letal en todo el mundo, es el cáncer de la vejiga, además de ser la más frecuente del trayecto genitourinario tanto en hombres como mujeres. La variedad primaria que predomina es la de células uroteliales, pero existen otras menos frecuentes como son las de células escamosas y el adenocarcinoma. Algunos tumores son francamente raros y entre ellos se encuentran el carcinoma de células pequeñas, sarcomas, carcino-sarcomas y tumores sarcomatoides, además de melanomas linfomas, y pseudo tumores. También los hay secundarios.

Las **neoplasias primarias malignas de la vejiga** ocupan el quinto lugar en los varones y el octavo en las mujeres. El promedio de edad, incluyendo a todos, al momento del diagnóstico es de 65 años, y se considera como relativamente raro en menores de 40 años, sin embargo a veces se detectan en adolescentes. El 90% de ellas son de células transicionales, el 5% de células escamosas, el 1% sarcomas, y el resto de otras variedades.

El tumor de *células transicionales* (cáncer vesical), es una enfermedad heterogénea con una historia clínica variable. Por un lado se encuentran lesiones de bajo grado que progresan tan lentamente que se pueden manejar por cistoscopia y que rara vez ponen en peligro la vida del enfermo, y por otro los hay de alto grado con un enorme potencial maligno que lógicamente suelen ser letales. Es de llamar la atención, que se incorporen dentro de ese espectro al PI que se acepta como una lesión benigna superficial, otros tumores definitivamente malignos pero que son superficiales y otros más como el cáncer invasor intramural. Afortunadamente el 70% de todos estos tumores son superficiales.

La lesión vesical maligna, ocupa el cuarto lugar entre las todas las neoplasias masculinas (5%-10%). La edad promedio de diagnóstico es entre los 65 y los 70 años, siendo de 3 a 4 veces más común en varones; pareciendo ser que los andrógenos son los responsables de éstas cifras, ya sea porque estimulen o porque no inhiben la oncogénesis.

Entre los factores predisponentes se incluyen al tabaquismo y a la exposición laboral a las arilaminas y anilinas que se emplean en las industrias del hule, de tinción y químicas. También se sabe desde hace mucho tiempo de su asociación con la esquistosomiasis, las infecciones urinarias crónicas, ciclofosfamida, consumo de analgésicos, litiasis y radioterapia. Su relación con el consumo de café, edulcorantes artificiales, analgésicos y tinturas para el pelo, es más anecdótica que real.

Hasta el momento, sólo ha sido posible atribuir el 7% de éstas neoplasias a efectos genéticos, el 12% comparten efectos ambientales pero el 77% no lo hace. Sin embargo los casos de retino-blastoma hereditario, deben ser vigilados durante

toda su vida ya que es posible que algunas mutaciones genéticas, en el gene supresor tumoral de retino-blastoma, lleguen a causar cáncer vesical.

El diagnóstico no siempre se sospecha, la mayoría inicia con cuadros semejantes a otros problemas urológicos, y hasta el 25% lo hacen de inicio con hematuria intermitente e indolora. La hematuria puede ser asintomática, pero para que se pueda clasificar como tal, se requieren de por lo menos tres (o más) células rojas en la evaluación microscópica en campo de alta resolución, en dos de tres muestras de sedimento urinario obtenidos en diferentes días.

Desde 1998 se maneja una clasificación por consenso, la cual se ha ido actualizando por la OMS a través de libros azules, el último de ellos editado en el 2004

Las *hiperplasias* pueden ser planas y papilares. La primera es un mero engrosamiento de la mucosa sin atipia celular, que suele estar adyacente a la zona de una neoplasia papilar de bajo grado. En las papilares, el urotelio es de espesor variable, pero no tienen un centro fibro-vascular y aún sin demostrarse atipia celular, dada su asociación frecuente con las neoplasias papilares de bajo grado, se les considera como sus precursoras.

La *displasia* (neoplasia intraurotelial) se caracteriza por las anormalidades en su arquitectura. La lesión aunque se considera como neoplásica, aún no se puede catalogar como carcinoma *in situ*, aunque sí como una lesión precursora de carcinoma invasor.

El *carcinoma in situ*, es una lesión plana que sin duda es precursora de cáncer invasor. También se le conoce como carcinoma intraepitelial plano, y existe una proliferación desordenada de células planas con múltiples alteraciones citológicas. En la cistoscopia se suele apreciar como una zona aterciopelada rojiza, aunque en ocasiones no se identifica, de ahí la importancia de la citología.

Las *neoplasias papilares con bajo potencial maligno* (NPBPM) son una categoría de lesiones en las cuales no se encuentra evidencia citológica de malignidad, pero sin embargo el urotelio se encuentra mucho más engrosado que el del papiloma. Pueden no existir variaciones nucleares o alteraciones de la arquitectura e incluso hacerlo mínimamente. Sin duda se trata de una lesión que tiene muy poco riesgo de ser maligna, pero que sin embargo, **no es** benigna.

El *carcinoma urotelial papilar* se clasifica en de bajo y de alto grado.

En el primero se encuentra mínima variación tisular tanto en su arquitectura como en los cambios citológicos, pero estos se aprecian de inmediato en las revisiones panorámicas con bajo aumento.

En los de alto grado, el desorden arquitectónico y citológico es evidente y totalmente anormal incluso con baja magnificación.

Desde luego, en una lesión se suelen encontrar zonas con ambos cambios, en cuyo caso el tumor se debe clasificar con del grado más alto, aunque en la práctica cuando estos son solo unos cuantos focos minúsculos, a veces se ignoran.

Del *carcinoma urotelial invasor*, también se encuentran varios grados.

Así, la invasión de la lámina propia se caracteriza por la presencia de nidos, racimos e incluso algunas células aisladas uroteliales, que han violado la integridad de la membrana basal, siendo por demás importante valorar el grado de invasión linfo-vascular.

A medida que avanza, las células malignas invaden a las fibras musculares, debiéndose definir con claridad si la infiltración es focal o difusa. Igualmente habrá que distinguir el mero allanamiento de la muscularis mucosa del compromiso del detrusor (muscularis propia), lo que en algunas lesiones no es del todo fácil de identificar, en cuyo caso el patólogo y el cirujano deben revisar en conjunto las laminillas, para tener un criterio común acerca de esto, ya que es determinante para planear el tratamiento requerido, dado que podría ser posible la necesidad de modificar el estadio inicial. A veces esto no es tan fácil, y hay que esperar al estudio completo de la pieza quirúrgica.

Igualmente la presencia de tejido adiposo, no implica necesariamente la diseminación extravesical del tumor, de hecho, en condiciones normales se encuentra grasa en todos los niveles de la pared vesical incluyendo la lámina propia y el detrusor.

Una vez que la invasión ha comenzado, ésta se puede extender hasta el tejido extravesical y la próstata.

Entre los estudios que se deben efectuar para hacer el diagnóstico, se encuentra en primer lugar la cito-patología, de preferencia en muestras obtenidas por lavado vesical, o en su caso de orina. La cistoscopia, es fundamental y claro puede ser terapéutica; los estudios de imagen como la TAC y RNM son un complemento muy útil ya que permiten efectuar una mejor evaluación del estadio. La resección transuretral del tumor, además de diagnóstica es terapéutica. En tumores asentados en las paredes laterales, deberán tomarse precauciones en la resección y sobre todo la fulguración del lecho, ya que a ese nivel está cercano el nervio obturador y la corriente puede estimularlo causando una aducción súbita de la pierna, lo que puede resultar en desplazamiento del cistoscopio y perforación vesical. Lógicamente las lesiones localizadas en un divertículo son más susceptibles de complicarse con perforación ya que no existe en ellos una pared muscular normal.

En la actualidad, el estadio de las lesiones, basado en el TNM (tumor, nódulos metástasis) define a los pT1 como aquellos que invaden a la lámina propia pero no a la muscularis propia, pT2 son aquellos que están invadiendo al detrusor, pT3 invaden al tejido perivesical y pT4 a los que se extienden a otros órganos como próstata, utero, vagina, pared vesical y/o pared abdominal. En las mujeres en general, se hace el diagnóstico en estadios más avanzados.

Se considera conveniente conocer las *complicaciones de la aplicación intravesical del bacilo de Calmette-Guérin* (BCG), que es una cepa atenuada de *Mycobacterium Boris*, y que desde 1976 se emplea como una buena opción de tratamiento, para algunos subgrupos del cáncer transicional de la vejiga. Los efectos secundarios, van desde malestares generales hasta sepsis grave. Entre las más frecuentes se incluyen epidídimo-orquitis, abscesos prostáticos, prostatitis granulomatosa y contractura vesical. También puede existir edema y pápulas penianas, además de estreches del meato, granulomas en vejiga, pene, y ganglios inguinales. Otros suelen ser problemas menores como alguna irritación vesical (96% disuria y frecuencia), hematuria (1%-34%) la que excepcionalmente requiere de transfusiones para su manejo, ataque al estado general y febrícula (17%).

En otras ocasiones, puede existir diseminación del inóculo a órganos distantes, en los cuales el problema se llega a manifestar desde algunos meses hasta más de un año después. Lógicamente la más grave es la sepsis que se sospecha en cuanto empiezan los escalofríos, fiebre, hipotensión y alteraciones del estado mental. Otras menos frecuentes pero igualmente serias, son glomerulonefritis de complejos inmunes, reacciones oculares, aneurismas micóticos, hepatitis, neumonitis, obstrucción ureteral, eritema cutáneo, y citopenia. Se deben manejar con medicamentos antituberculosos.

El *carcinoma de células escamosas* se presenta sobre todo en sujetos con Bilhariazis, y aunque también se presenta en individuos libre de ella, son por demás escasos.

Los casos **no** asociados a *S. haematobium* representan entre el 2% y el 5% de todos los casos sometidos a cistectomía; la mayoría de los pacientes se encuentran en la séptima década de la vida, la incidencia anual es de 1.2 por 100,000 personas-años. A diferencia de los tumores del urotelio, predomina un poco menos en varones, existiendo una relación de 1.4:1, pero al igual que con ellos, cuando se hace el diagnóstico en las mujeres está más avanzado. La explicación de la presencia de un mayor número de casos femeninos avanzados, quizá se deba a que en ellas son más comunes las infecciones urinarias.

Este tipo de carcinomas, también son muy frecuentes entre pacientes con lesión espinal. Es posible que se deba a la presencia de inflamación crónica ocasionada por la infección urinaria, así como con otros cuadros como la litiasis vesical, cistitis crónica y divertículos. Se estima que hasta el 10% de los casos se identifican en pacientes que han tenido una sonda vesical por ≥ 10 años, así como entre los parapléjicos; existiendo menos en aquellos enfermos que recurren al vaciamiento intermitente de la vejiga. Unos cuantos casos están asociados a ciclofosfamida, al BCG y a la papilomatosis vesical. En entre el 30% y el 93% de ellos, también se presentan infecciones de vías urinarias al momento del diagnóstico. Igualmente se han reportado también algunos casos concomitantes con anomalías en los cromosomas 3, 8, 10, 13 y 17.

En zonas no endémicas de infección por *S. haematobium*, es muy raro que se haga el diagnóstico temprano, por ello casi nunca se encuentra un tumor superficial; la mayoría ya están bastante avanzados, siendo generalmente un solo tumor sésil a menudo ulcerado y con áreas de metaplasia escamosa adyacente al primario, y aunque se suele presentar en cualquier zona de la superficie urotelial, pareciera existir cierta predilección por el trigono; además del compromiso parietal, es capaz de extenderse localmente hacia los uréteres y la uretra; también llega a crecer en un divertículo y se le ha asociado a los cálculos vesicales. Entre el 33% y el 59% de los casos, ya presentan hidronefrosis al momento del diagnóstico; en muchos se puede palpar el tumor por tacto rectal y el 25% son inoperables cuando se identifican. Su apariencia macroscópica ha permitido clasificarlos en nodulares (60%), ulcerados (23%), verrugosos (7%), papilares (7%) y difusos (3%), pero esto no influye en el pronóstico.

La mayoría de los pacientes mueren entre uno y tres años después del diagnóstico, siendo la sobrevivencia de tan sólo el 16% a cinco años, todo ello independientemente de que se recurra a quimioterapia, radiaciones o cirugía.

Los casos *relacionados* a *S. haematobium* lógicamente son muy comunes en las zonas endémicas y llegan a constituir el 59% de los casos de cistectomía. Los pacientes son en promedio entre 10 años y 20 años más jóvenes que los que no están infectados, con una edad media de 46 años; el 80% de los especímenes quirúrgicos, muestran evidencia histológica de bilharzias, considerándose que para que ésta “logre” la transformación maligna, deberá estar presente desde por lo menos 30 años antes. No es raro que sea una enfermedad casi de varones (5:1), ya que estos son mayoritariamente los que trabajan en los campos inundados contaminados por el parásito, descalzos o con huaraches.

Aún no ha sido posible determinar el porque se genera ésta lesión maligna, sin embargo lo más probable es que intervienen varios factores, teniendo como un común denominador, la participación obligada de algún carcinógeno el cual debe reaccionar con la superficie urotelial, ocasionando cambios en el ADN de sus células. Entre éstas probablemente se encuentren nitrosaminas producidas por las bacterias que habitualmente infectan a las vejigas infestadas; también podría influir la reacción inflamatoria ocasionada por los huevos del parásito; hasta el momento no se ha identificado algún producto carcinogénico producido por *S. haematobium*.

El *adenocarcinoma* constituye entre el 0.5% y el 2% de los tumores malignos primarios de la vejiga, y es la principal causa de neoplasia en los pacientes con extrofia vesical, los cuales tienen hasta un 4% de riesgo de por vida, lo que es algo así como 700 veces más que la población general de la misma edad. También se llega a presentar en casos de esquistosomiasis, endometriosis, e intervenciones sobre la vejiga como son las plastias de aumento. Al igual que con el cáncer urotelial, predomina en varones (2.7:1). De acuerdo al sitio en donde se localiza, se le clasifica en primario, uracal y secundario (metastático), el que habitualmente representa la extensión local de una tumoración de un primario de colon, próstata u ovario.

Los primarios habitualmente son sésiles, aunque también llegan a ser papilares. Se pueden localizar en cualquier parte de la vejiga y son múltiples en el 50% de los casos. Al momento del diagnóstico casi todos ya son invasivos, por lo que en general tienen mal pronóstico, la supervivencia a cinco años es de entre 0% a 31%.

Microscópicamente, se debe diferenciar del cáncer urotelial con zonas de metaplasia glandular. La patogénesis del no uracal se debe a la “habilidad” del endotelio para sufrir cambios metaplásicos, la cual tiene dos patrones distintos. Uno de ellos resulta de la invaginación progresiva de brotes epiteliales hiperplásicos hacia la lámina propia (nidios de von Brunn), con lo que se da origen a la ya descrita cistitis quística y la metaplasia del recubrimiento epitelial de estos quistes hacia células productoras de moco que ocasionan la cistitis glandular que puede ser una lesión premaligna, por lo que obliga al seguimiento periódico. El otro patrón, se deriva de la metaplasia cuboidal o columnar del mismo epitelio vesical, que se puede dar sin invaginación, lo que es favorecido por infecciones e inflamaciones crónicas de la vejiga, lo que podría explicar al menos en parte, la mayor frecuencia de estos tumores en pacientes con cistitis por bilharzia.

Histológicamente el adenocarcinoma, puede ser productor (los más) o no productor de moco (los menos). A pesar de que se produce moco éste no se expulsa

por la orina ya que se acumula en el intersticio celular. Algunas veces se llega a acumular en el la luz de los acinos, y más rara vez es intracelular por lo que moco desplaza al núcleo hacia la periferia dándole una apariencia de media luna o de célula en anillo de sello, la que posiblemente sea la variedad con él peor pronóstico.

Se insiste, cualquier paciente con extrofia que retiene su propia vejiga, debe ser seguido de por vida.

El *carcinoma de células pequeñas* es un tumor frecuente en los pulmones, pero también los hay de localización extrapulmonar, incluyendo desde luego a la vejiga, en donde los primarios son bastante raros (del 0.48% al 0.7%), pero de esa minoría el 62 % son “puros”, y el 38% son combinados habitualmente con carcinoma urotelial, pero también con adenocarcinoma y con carcinoma escamoso, desde luego entre las series podrían diferir en las cifras.

La edad promedio del diagnóstico es alrededor de 67.8 años, con un rango de entre 20 y 91 años, siendo hasta el 80% en varones.

Ocasionalmente precede al diagnóstico un síndrome para neoplásico. Es excepcional que se identifique por cistoscopia ya que macroscópicamente es semejante al urotelial, pero en cuanto el patólogo hace el diagnóstico, se debe iniciar la búsqueda de metástasis ya que hasta el 94.5%, al momento del diagnóstico ya tienen invasión muscular de la vejiga, y existen secundarios hacia los ganglios linfáticos, hígado, hueso pulmones y cerebro.

Microscópicamente, el tumor se aprecia compuesto por células uniformes con poco citoplasma y núcleo hiper cromático. Son muy comunes las figuras mitóticas y la necrosis extensa. No se sabe cual es su origen, aunque es posible que provengan de células neuroendócrinas o multipotenciales de la vejiga; y precisamente para confirmar el diagnóstico, siempre se deben efectuar tinciones neuroendócrinas. Ocasionalmente coincide con carcinoma urotelial.

En resumen, el carcinoma de células pequeñas, es una enfermedad por demás agresiva, que habitualmente se diagnostica cuando ya está muy avanzada, y pareciera ser que él único tratamiento que podría tener algún impacto es la quimioterapia multimodal, combinada con cistectomía radical o radio terapia; en algunas series se encuentran resultados alentadores con éste manejo, aunque eso no le hace menos peligroso.

Los *sarcomas*, en general son un grupo de neoplasias bastante raras, que con frecuencia son difíciles de encuadrar histológicamente, por lo que se requiere para hacer su clasificación definitiva además de toda la información clínica, de técnicas de inmunocitoquímica y moleculares. Se desarrollan predominantemente del mesodermo embrionario y en los tejidos blandos suelen clasificarse como liposarcomas, leiomiomas, rhabdomiomas, angiosarcomas y fibrosarcomas basándose en su componente graso, muscular liso, muscular esquelético, vascular y conectivo respectivamente. En trayecto genito urinario (vagina, vejiga, próstata, testículos y útero) sólo son el 2% de las neoplasias malignas y en la vejiga llegan a ser únicamente el 0.7% de todas ellas, lo que les hace extraordinariamente raros y en muchas series anecdóticos. El más común en los adultos, es en términos generales el leiomioma, mientras que el 20% de

los rhabdomiomas lo son en el trayecto genitourinario de los menores, en los que a menudo se encuentran lesiones polipoideas, a las que por semejar manojos de uvas, se les ha llamado *sarcomas botrioides* (Gr. *Botrys* = manojos de uvas). Los angiosarcomas, osteosarcomas, condrosarcomas y liposarcomas, son aún más raros.

Es conveniente mencionar en éste apartado, a unos tumores benignos catalogados como *fibromixoides pseudo sarcomatosos*, que se semejan histológicamente a la proliferación de un cultivo tisular de células miofibroblásticas con atipia focal, con características citoarquitectónicas muy semejantes a la fascitis nodular. De no tenerse en mente, a veces por lo menos de inicio, son difíciles de diferenciar del sarcoma y del carcinoma urotelial sarcomatoide. El diagnóstico diferencial es básico ya que siendo benignas, las lesiones se controlan con la resección transuretral sin mayor problema.

Otra lesión semejante, es el llamado *nódulo posoperatorio de células en huso*, que se presenta poco después del trauma quirúrgico de la vejiga, y se distinguen básicamente por la historia clínica, ya que en ellos invariablemente se tiene el antecedente de la intervención, la que en promedio se realizó entre tres y cinco meses antes de su aparición.

El *carcinoma urotelial sarcomatoide* solo constituye el 0.3% de todos los subtipos histológicos de las neoplasias vesicales. Se trata de una neoplasia bifásica de alto grado que contiene componentes epiteliales y mesenquimatosos. Afecta más a los hombres ancianos y el pronóstico es malo. Cuando tiene una diferenciación mesenquimatosa específica, como osteosarcoma, condrosarcoma, rhabdomioma, leiomioma liposarcoma o angiosarcoma, se prefiere el calificativo de *carcinosarcoma*. El *carcinoma urotelial* con características *coriocarcinomas* es aún más raro, habiéndose descrito en los últimos 100 años, sólo algo más de 30 casos.

Los *melanomas primarios* de la vejiga son excepcionales y para catalogarlos como tales se debe descartar todo antecedente de lesiones similares en la piel, confirmar que no haya existido una lesión que involucionó, ni ninguna evidencia de melanoma primario visceral. Coadyuva al diagnóstico que tenga un patrón de recurrencia semejante al de cualquier otra neoplasia maligna de la vejiga, y algo muy importante, el que los márgenes de la lesión contengan melanocitos atípicos semejantes a los de las lesiones de los melanomas mucosos. Obviamente se debe estudiar al enfermo a fondo para descartar lesiones similares en los ojos, la piel y la cabeza y el cuello.

Se componen de células melanocíticas malignas con núcleo pleomórfico, con contornos citoplasmáticos alargados y poligonales, así como con melanina intracitoplasmática; algunos casos se han asociado a melanosis en el epitelio vesical adyacente. Hay que tener presente que existen otros gránulos oscuros como lo son los de hemosiderina y los lipocromos, los que se diferencian con tinciones histoquímicas especiales.

La *melanosis* es una lesión benigna y es por demás rara. El urotelio normal no contiene melanocitos, y su presencia se atribuye a la migración aberrante de

esas células desde la cresta neural durante la embriogénesis, aunque algunos la han atribuido a una diferenciación anormal de las células uroteliales primitivas.

Los *linfomas vesicales* primarios son bastante raros, y se tratan con radioterapia. Se generan en los folículos linfáticos localizados por debajo de la muscularis mucosa. Pareciera ser que rompen la regla de las neoplasias de la vejiga, ya que posiblemente sean más comunes en mujeres. No es evidente que predomine alguna variedad histológica en particular, habiéndose reportado todos los tipos.

Las *neoplasias malignas secundarias de la vejiga* constituyen entre el 2% y el 14% de los tumores vesicales. La mayoría llegan por diseminación regional provenientes de los órganos vecinos como el colon, próstata, recto y cuello uterino. Los que llegan más frecuentemente desde sitios distantes, son los de estómago, piel (melanoma), pulmón y mama. Solo el 2% de los casos de *tumores renales* cursan con metástasis vesicales sincrónicas. El pronóstico es malo. En ocasiones, la manifestación inicial del primario, son las metástasis vesicales que “anuncian” su existencia, a través de síntomas urinarios bajos.

El compromiso secundario de la vejiga en los casos de linfomas no vesicales no es tan raro, ya que se reportan entre el 3% y el 20% de los casos de autopsia; no se habla mucho de ellos porque se diagnostican excepcionalmente. A diferencia del primario que tiene mejor pronóstico, éste no lo tiene ya que cuando se detecta, la enfermedad suele estar muy avanzada.

El uraco

Las anomalías del uraco (Gr. *ourachos*) no son excepcionales ya que se encuentran en promedio en 1 de 5000-7610 casos de autopsia, y aunque muchas pasan desapercibidas hasta que se manifiestan clínicamente, lo que habitualmente hacen con datos abdominales o urinarios, algunas veces se llegan a presentar con infecciones muy graves, y no es excepcional que se encuentren casos de neoplasias malignas.

Las alteraciones parecen ser más frecuentes en varones (2:1), manifestándose más en los menores desde con un día de nacidos hasta los 2 años de edad. El 48% suelen ser *persistencias* del conducto, con su estructura tubular intacta comunicando a la vejiga con el exterior a través del ombligo; en raras ocasiones coexisten con válvulas uretrales u otras anomalías, e incluso llegan a ser causa de cordón umbilical gigante, pudiéndose hacer el diagnóstico prenatal. El 18% son *senos* en los cuales no se cierra su extremo umbilical, el 3% son *divertículos* en los cuales no se oblitera el extremo vesical, y en el 31% los dos extremos se cierran pero persiste una luz intermedia en donde se forma un quiste, que puede comportarse como un seno, cuyo comportamiento se suele alternar, ya sea abriéndose ocasionalmente hacia la vejiga, o de vez en cuando hacia el exterior a través del ombligo.

Lógicamente las manifestaciones de estas anomalías son bastante variadas. Algunas veces se detectan como una masa abdominal y si se infectan como un absceso. La fístula ónfalovesical se caracteriza por la expulsión de orina sobre todo al llorar, y aunque podría ser al miccionar, aunque quizá esto no sea tan frecuente debido a que la contracción del detrusor puede cerrar no sólo a la porción más

distal del ápice vesical sino al componente muscular del conducto. En ocasiones lo único que drena es sangre y/o pus. Se ha descrito el paso de litos vesiculares hacia la vejiga urinaria, precisamente a través de una fistula entre la vesícula biliar y el propio uraco.

Los senos uracales pueden infectarse y cursar con dolor periumbilical, enrojecimiento y desde luego drenaje, además de fiebre y ataque al estado general. El divertículo suele pasar desapercibido, pero también llega a ser asiento de litiasis vesical y claro a relacionarse con IUB

Aunque la mayoría de los problemas por persistencia del uraco se detectan en la niñez, algunas de las que pasan desapercibidas en esa edad, suelen dar problemas entre los adultos, siendo un ejemplo de ello, la infección de los quistes que pueden complicarse con la aparición de una fistula sigmoides-uraco-piel, como la que podría darse como una complicación de la enfermedad diverticular del colon. Igualmente, se han comunicado casos en los que la fistula es una de tantas manifestaciones de la enfermedad de Crohn. En esos casos se expulsa por el ombligo pus, sangre, material fecal y gas de vez en vez.

Los *pseudotumores del uraco* son, al igual que los de la vejiga, lesiones inflamatorias **no** neoplásicas, que en ocasiones no son fáciles de distinguir con algunas malignas, como son los sarcomas o los carcinomas sarcomatoides. Se tienden a diagnosticar en la adolescencia, y se manifiestan además de por las alteraciones de la micción, por una masa abdominal palpable que va creciendo paulatinamente y sin problemas sistémicos durante varios años. Habitualmente están compuestos de células en huso, en un ambiente mixoide flojo e infiltración difusa de células inflamatorias agudas y crónicas. Se debe recurrir a estudios inmunohistoquímicos (actina y proteína S-100) y al microscopio para tener la certeza diagnóstica. Por la naturaleza inflamatoria de la lesión se suelen generar múltiples adherencias a los órganos adyacentes.

Los *tumores malignos del uraco*, son bastante raros (0.01% de todos los cánceres). Su patogénesis aún no se entiende del todo, pero lo más lógico es que se deba a la transformación maligna del epitelio metaplasico columnar o glandular. Se localizan en el espacio de Retzius, con la fascia transversal por delante y el peritoneo por detrás, extendiéndose desde la cúpula vesical hasta el ombligo. Toda vez que es de esperarse cierta influencia negativa de la presencia de algunos remanentes del uraco, deben researse siempre que se identifiquen.

Como se dijo, los tumores malignos de este remanente embrionario, se pueden originar a partir de la transformación neoplásica de una metaplasia columnar proveniente del epitelio de transición o por algunos remanentes enterales "olvidados" durante el desarrollo gestacional. La mayoría se localizan en el extremo vesical del uraco, es decir en relación estrecha con la bóveda vesical, por lo que se suelen identificar por cistoscopia; casi todos tienen las características histológicas de los adenocarcinomas de origen enteral. Es conveniente tener en mente, el hecho que los adenocarcinomas vesicales sólo constituyen el 1% de todos los tumores malignos de la vejiga, sin embargo son entre el 20% y el 30% de los uracales y tienden a encontrarse en sujetos menores a 40 años de edad. Por otro lado, los sarcomas se diagnostican después de los 50 años y son poco frecuentes.

La próstata

“ . . . su manantial de joven era tan definido y directo, que en el colegio había ganado torneos de puntería para llenar botellas, pero con el uso de la edad no sólo fue decayendo, sino que se hizo oblicuo, se ramificaba, y se volvió por fin una fuente de fantasía imposible de dirigir, a pesar de los muchos esfuerzos que él hacía para enderezarlo”.

García Marques Gabriel (n.1927;
Nobel de Literatura 1982

Las alteraciones prostáticas básicamente son inflamatorias e infecciosas (prostatitis), o tumorales, las que a su vez suelen ser benignas o malignas.

Prostatitis

Bajo este calificativo, se aglutinan a las enfermedades inflamatorias e infecciosas de la glándula. Se estima que hasta el 30% de los varones sufren por lo menos un episodio de inflamación prostática a lo largo de su vida, de hecho se considera la enfermedad urológica más frecuente en menores de 50 años, pasando a tercer lugar en los mayores de esa edad. Sin embargo es conveniente aclarar que muchos de estos diagnósticos se hacen clínicamente y sin confirmación histológica, lo que lleva a que se rotulen como *prostatitis* a muchas alteraciones que causan dolor pélvico y diversas molestias las cuales no necesariamente son ocasionadas por un problema prostático inflamatorio.

Aunque se han empleado diversos esquemas de clasificación, la más aceptada es la de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA que les cataloga en prostatitis aguda bacteriana (categoría I), prostatitis crónica bacteriana (categoría II), prostatitis crónica/ síndrome de dolor crónico pélvico (categoría III), y prostatitis inflamatoria asintomática (categoría IV).

La *prostatitis bacteriana aguda* (categoría I) es un cuadro relativamente raro, pero muy grave, que de hecho se puede considerar quizá como una de las variedades más serias de las infecciones del trayecto urogenital. Las bacterias provenientes ya sea de la vejiga o de la uretra, **refluyen** al parénquima prostático a través de los conductos eyaculatorios, por lo que no debe llamar la atención que la mayoría de las bacterias responsables sean Gram-. La glándula en estos casos, presenta las manifestaciones clínicas de todo cuadro agudo inflamatorio: edema a su alrededor, aumento de tamaño y claro del flujo arterial e ingurgitación venosa. El diagnóstico es clínico y es por demás característico, el cuadro de disuria, frecuencia, goteo, dolor suprapúbico, perineal o genital, y sobre todo escalofríos, fiebre y gran ataque al estado general. Además, existe leucocitosis. De sospecharle, **no es conveniente** efectuar tacto rectal, y si se decide hacerlo, insistiéndose en que no se recomienda, deberá extremarse su suavidad evitando el masaje, ya que literalmente al “ordeñar” bacterias e incluso material purulento hacia el torrente circulatorio, se puede desencadenar septicemia e incluso embolia séptica. En ocasiones el paciente está inconsciente y en peligro inminente de muerte. La administración inmediata de antibióticos adecuados es indispensable, aún antes de haber confirmado el diagnóstico.

El *absceso prostático* es poco común, pero sin duda se trata de una verdadera emergencia; en los tiempos de la gonorrea no tratada era una complicación frecuente. Rara vez llegan a ser “*de novo*”, originados por émbolos sépticos provenientes de otros sitios de la economía. Muchos de los enfermos se encuentran inmunocomprometidos (diabéticos, insuficientes renales crónicos, cirróticos), otros están inmunosuprimidos médicamente, o son portadores de SIDA, etc. Aunque no tienen una marcada preferencia por alguna zona de la glándula, tienden a localizarse en la zona de transición. El cuadro es muy semejante al de la prostatitis aguda ya descrito, pero a veces tiene algún dato inusual como priapismo (L. *priapismus*, Gr. *priapismos*). El recurso diagnóstico más cómodo es el US transrectal, el que sólo se debe efectuar, después de haber iniciado la administración de antibióticos. Otros son la TAC y la RNM. El US permite el drenaje por aspiración; en ocasiones habrá que recurrir al drenaje transuretral, aunque esto tiene alguna morbilidad. En algunas circunstancias por la retención urinaria, se hace necesario el drenaje vesical suprapúbico. Los patógenos más aislados son *E. coli*, especie *Staphylococcus*, y más rara vez *M. tuberculosis*, Actinomices, Citrobacter, *Bacteroides fragilis*, *Aeromonas aerophyla*, *K. pneumoniae* y en algunas zonas como Tailandia, *Burkholderia pseudomallei*. No es raro que la inflamación se llegue a extender hacia las vesículas seminales.

La *prostatitis posbiopsia*, sin duda es la complicación más seria de la biopsia prostática transrectal (BPTR), además de que se llega a complicar con septicemia. De hecho, hasta en el 44% de los enfermos que no se cubren previamente con antibióticos profilácticos, sometidos BPTR, presentan bacteremia, es más, aún con ellos, es posible que entre el 1% y el 2% la llegue a presentar, sobre todo si tienen sonda vesical o bacteriuria al momento del procedimiento; de suceder en casos como estos, deben sospecharse como agentes causales cepas bacterianas resistentes.

La *prostatitis crónica bacteriana* (categoría II), se manifiesta como una infección urinaria recurrente, identificándose casi siempre el mismo microorganismo. Los pacientes no se ven enfermos pero se quejan de problemas al orinar, y molestias testiculares, lumbares bajas y perineales. Al tacto la próstata se percibe normal, pero puede estar adolorida.

El diagnóstico originalmente se efectuaba con la prueba de los cuatro vasos, la que básicamente está diseñada para detectar el sitio de una infección urinaria. La primera muestra se toma al inicio de la micción, con ello se arrastran muestras uretrales. La segunda se obtiene del chorro a la mitad de la micción lo que proporciona una muestra proveniente de la vejiga, la tercera consiste en tomar una muestra de líquido prostático obtenido después de masaje de la glándula, la cuarta y última de la orina recolectada al inicio de la primera micción después del masaje, con lo que se obtiene el remanente de lo obtenido por la manipulación prostática. Actualmente, algunos grupos recurren a variaciones como la prueba de los dos vasos, al cultivo de las secreciones prostáticas obtenidas por masaje y/o al cultivo de semen. La gran mayoría de los casos son originados por *E. coli* y las especies de enterococos, sin embargo se reportan con mucha frecuencia casos por bacterias Gram + como *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* además de algunas especies *Corynebacterium*. Así mismo aunque en menor frecuencia, no es raro

aislar *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y *Chlamydia trachomatis*.

Es posible que la dificultad existente para tratar a éstas infecciones, se deba a que se forman colonias de bacterias que están densamente adheridas entre si cubiertas por una matriz gelatinosa, con lo que se hacen relativamente impermeables. Dicha **bio película**, se comporta como una barrera por demás eficiente contra las respuestas inmune y antibacteriana.

En pacientes inmunocomprometidos el asunto es más complejo; en los portadores de SIDA se han aislado *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, citomegalovirus y algunos hongos como *Candida albicans*, *Apergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

Una vez confirmado el cuadro, se deben administrar antibióticos lipofílicos que lleguen en altas concentraciones al parénquima prostático; a menudo el manejo debe ser prolongado, siguiendo un esquema crónico de supresión.

Es posible que el masaje prostático sea de alguna utilidad, ya que ayuda al drenaje de la glándula, y posiblemente incluso alivia alguna obstrucción ductal y acinar, además de que al alterar la conformación de las biopelículas, se suele facilitar el ataque de los antibióticos.

Hasta el momento, no se ha podido demostrar que la prostatitis crónica predisponga a otras enfermedades propias de la glándula, como la hiperplasia y el cáncer, pero lo que si es cierto que en casi todas las piezas histológicas provenientes de pacientes con esos cuadros, se encuentra evidencia de la enfermedad inflamatoria crónica.

La *prostatitis crónica/síndrome dolor pélvico crónico (PC/SDPC)* (categoría III), en contraste con los cuadros agudos, es mucha más frecuente ya que actualmente hasta el 90% de los varones que acuden a la consulta urológica refieren dolor genito urinario bajo, con algunos trastornos de la micción y disfunción sexual, **sin evidencia** de infección bacteriana u alguna otra enfermedad que explique su molestia, como son el cáncer urogenital, enfermedades de las vías urinarias, uretritis activa, estenosis de la uretra o alguna enfermedad neurológica que afecte a la vejiga. Si en alguno de los enfermos se encuentran leucocitos en las secreciones prostáticas obtenidas por masaje, en la orina y/o en el semen, se incluyen dentro de un subtipo denominado PC/SDPC *inflamatorio*, y claro de no encontrarse, se ubican dentro del subtipo *no inflamatorio*.

No se ha podido entender del todo la etiología de la PC/SDPC, además se han incluido en ésta categoría a pacientes con prostatitis bacteriana oculta, problemas vesicales no detectados (cistitis crónica), y síndromes neuromusculares.

Si en las muestras de biopsia, se encuentra infiltración de diversos grados con linfocitos, células plasmáticas, y algunos macrófagos, pero sin bacterias, se ubica al enfermo en la variedad inflamatoria. De no ser así, se va a la variedad no inflamatoria. De vez en cuando se identifican atrofia focal y microcalcificaciones. En general objetivamente es muy poco lo que se puede hacer para aliviar a estos enfermos.

La *prostatitis inflamatoria asintomática* (categoría IV), por definición es aquella que se encuentra en hombres asintomáticos, y es un mero diagnóstico

histológico en las muestras de biopsia prostática, obtenidas de pacientes en los que se sospecha cáncer por los niveles séricos del antígeno prostático específico (APE), o cuando se identifican muchos leucocitos en el líquido seminal de varones sin síntomas, como es el caso de aquellos que se estudian por problemas de fertilidad, y aunque se desconoce su frecuencia, esto sucede hasta en el 32% de las muestras de semen en la población asintomática. Es bien reconocido el hecho de que a mayores niveles séricos de APE, mayor es la inflamación glandular en esos enfermos, siendo también un hecho que ésta disminuye al administrar antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos.

La *prostatitis granulomatosa*, no se incluye en la clasificación anterior; se localiza histológicamente hasta en el 1.4% de los especímenes, y se trata de un proceso inflamatorio habitualmente benigno, que además de elevar el APE se suele confundir con cáncer prostático al efectuar tacto rectal o US transrectal. Se subdivide en no específica (idiopática), infecciosa, iatrogénica (posquirúrgica), y miscelánea dentro de la que se incluye la malacoplaquia y los casos asociados a enfermedades granulomatosas sistémicas. Obviamente los granulomas, se identifican histológicamente.

La *prostatitis inflamatoria idiopática* (no específica), suele ser la más común (60%); y aunque habitualmente evoluciona bien suele dejar un gran proceso cicatrizal. La infecciosa puede ser ocasionada por varios patógenos como *M. tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Cryptococcus immitis*, *Cryptococcus neoformas* e incluso por administraciones intravesicales de BCG. La idiopática se encuentra sólo en especímenes resecados de pacientes a los que previamente se había efectuado resección transuretral, pensándose que es la respuesta del epitelio prostático. La miscelánea se encuentra en casos como la sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, etc.

Cálculos en la próstata (CP)

Con relativa frecuencia, se encuentran *cuerpos amiláceos (CA)* en los especímenes provenientes de prostatectomía radical, efectuada para tratar cáncer prostático. A menudo se les ha asociado a inflamación, pero aún se desconoce la contribución de estos CA a los síntomas relacionados atribuidos a prostatitis idiopática o a la carcinogénesis. Se ha sugerido que los cálculos prostáticos (CP) representan potencialmente formas calcificadas de CA.

Los CP son raros en niños, poco frecuentes en individuos por debajo de los 40 años y comunes en los varones mayores de 50 años. A pesar de ser bastante conocidos, poco se sabe de ellos. Pueden ser solitarios, pero la mayoría se presentan en racimos y en general y aunque se les considera secundarios a otra enfermedad como prostatitis, hiperplasia nodular, carcinoma, y problemas metabólicos, la mayoría de las veces se detectan en sujetos sin síntomas urinarios (placa simple de abdomen), literalmente “por accidente”. Desde luego, en estos casos, el hallazgo evidentemente es anormal, pero funcionalmente realmente no tiene importancia en la mayoría de los pacientes, porque además de ser asintomáticos, están presentes en glándulas de tamaño normal. Claro, también se les encuentra en algunos casos con hiperplasia e incluso en portadores de cáncer, y en sujetos con hematoespermia,

IVUB, retención urinaria. También se ubican en portadores de prostatitis crónica bacteriana (categoría II), pero por mucho aún en ellos, **no** es un hallazgo universal, es más es muy probable que nada tienen que ver con la enfermedad en cuestión.

Ocasionalmente llegan a ser bastante grandes (a veces incluso se les llama gigantes); siempre hay que diferenciarlos de los vesicales que se quedan atorados a la altura de la uretra prostática después de ser expulsados de la vejiga, y cuya composición es distinta. Los que nos ocupan parecen ser más comunes en hombres relativamente jóvenes que se quejan de síntomas urinarios bajos, o padecen retención urinaria, estenosis de uretra, e incluso cálculos uretrales.

Finalmente, es lógico pensar que estas calcificaciones son el producto de secreciones prostáticas espesas con un centro de hidroxapatita de calcio, que se distribuye en capas concéntricas. El manejo debe ser individualizado a cada caso, sobre todo en los hallados por accidente.

Hiperplasia prostática benigna

La HPB es una enfermedad que prevalece en hasta el 42% de los varones entre los 51 y los 60 años de edad, 70% entre los 61 y los 70 años, y hasta en el 90% de aquellos más allá de los 80 años. El costo de su atención es fenomenal, y en países en vías de desarrollo, el tratamiento se realiza con frecuencia en estadios muy avanzados. Su etiología no se ha podido explicar del todo. Lo cierto es que los andrógenos son indispensables para el desarrollo y crecimiento de la próstata, y en algunas series se señala en muchos enfermos con HPB, el antecedente de cuadros previos de “prostatitis” (sin definir la variedad) antes de los 50 años, sin embargo no sucede en todos y hasta la fecha, no se puede explicar el posible papel que juega la inflamación previa a la aparición de la hipertrofia glandular.

Se sabe con certeza, que a medida que los varones envejecen, se inicia la hiperplasia de los tejidos epiteliales en la zona de transición y en la región periuretral de la glándula. Estas dos regiones aumentan de volumen por dos procesos diferentes, uno de ellos es el aumento de las células y el otro la formación de nódulos.

El crecimiento de la zona de transición ocasiona la hiperplasia de los lóbulos laterales, fenómeno que se aprecia durante la cistoscopia, en la que parecieran que se “besan” en la uretra prostática proximal al verumontanum, aunque el hallazgo en sí mismo no permite determinar el grado de obstrucción. Se cree que la obstrucción de la uretra prostática se debe a la expansión de la zona de transición, y que por la presencia de la cápsula prostática se incrementan las fuerzas compresivas. Precisamente, en los mamíferos en los que no hay cápsula, por lo menos por ésta causa, nunca existe obstrucción del vaciamiento vesical. En algunos pacientes, la hiperplasia de la glándulas periuretrales en el cuello vesical da origen al llamado lóbulo medio, que es una masa de tejido que llega a funcionar como una válvula de pelota, que bloquea al cuello y lógicamente ocasiona muchos síntomas obstructivos. A ellos se suma la presencia de una resistencia intrínseca, medida por receptores α_1 , de la uretra prostática.

En resumen, se trata sin duda de la interacción de factores anatómicos y fisiológicos que intervienen en lo que no sólo se debe considerar como el simple aumento del volumen de una glándula, sino de un complejo proceso fisiopatológico

poco entendido que tiene que ver, sin duda, con el envejecimiento y las características genéticas, además de aspectos propios de la morfología celular, y del señalamiento molecular, así como con algunas características anatómicas del macho humano.

Las manifestaciones clínicas no están directamente relacionadas con el tamaño que alcanza la próstata enferma, sino con lo que tradicionalmente se ha llamado prostatismo, es decir la disminución en la fuerza del chorro urinario, nocturia, pujido, frecuencia y urgencia urinarias. Durante mucho tiempo, se consideró que la HPB era la responsable de esos síntomas del **trayecto urinario bajo** (STUB). Se insiste, en que no debe quedar duda que en todo ello intervienen de manera importantísima, el aumento del tono de las fibras musculares lisas de la próstata, la poca capacidad de compensación (dar de sí) de la misma glándula, y lógicamente la alteración en su geometría.

Los STUB se presentan también en enfermedades no prostáticas así como en ambos sexos; entre sus causas se encuentran muchas de las patologías vesicales ya mencionadas, además de estenosis uretrales y disfunción del cuello vesical.

Clínicamente, el diagnóstico se tiene a y en la mano. El **tacto rectal** permite conocer además del tamaño, el contorno y la consistencia de la próstata; posibilita la identificación de nódulos lo que podría indicar cáncer, y además facilita valorar el tono del esfínter anal que de estar alterado podría sugerir alguna anomalía neurológica. El tacto rectal, es sin duda la maniobra más sencilla y la prueba más barata que está al alcance de todo médico o agente de salud a menos que no tengan manos o deseo de hacerlo.

En todos los pacientes habrá que determinar los niveles de APE, solicitar examen de orina, y si existe la posibilidad de que el STUB se deba a cáncer de vejiga, incluso citología vesical.

Cada caso se debe manejar de acuerdo a las características individuales, patología asociada, e incluso las preferencias del paciente bien informado. Actualmente se cuenta para su tratamiento, con varias opciones farmacológicas y quirúrgicas.

La introducción del manejo médico, ha abierto un nuevo campo de estudio, sobre todo si se considera por ejemplo que éste se inicia cuando el enfermo aún tiene una expectativa de vida mayor a 15 años, durante los cuales no sólo se desea que el paciente cumpla con sus revisiones periódicas y siga el tratamiento al pie de la letra, sino que además de que mejoren sus síntomas, se eviten las complicaciones por la larga evolución de la enfermedad, como la litiasis y divertículos vesicales, hematuria, infecciones urinarias de repetición, retención aguda de orina, incontinencia urinaria y sobre todo descompensación vesical y/o pérdida de la función renal por hidro nefrosis, ocasionada por la *obstrucción silenciosa* situación que aún es relativamente frecuente entre ciertos grupos sociales, sobre todo en países en vías de desarrollo.

Cáncer de próstata

A medida que se vayan mejorando las expectativas de vida, se irán aumentando los casos el cáncer de próstata (CaP), de tal forma que en cualquier momento puede llegarse a ser un verdadero problema epidemiológico. Se trata de una enfermedad

heterogénea en el sentido de que en algunos sujetos la enfermedad está “invernando” y en otros se hace florida y progresa rápidamente. Actualmente se considera el cáncer más común entre los que afectan a los órganos sólidos de los varones, y sólo son segundos a los cánceres cutáneos. En 2007 se estima que se detectaron, a nivel mundial más de 780,000 casos nuevos y unos 254,000 individuos fallecieron por la neoplasia, por lo que es en hombres, la segunda causa de deceso por neoplasias malignas. Sin embargo en los últimos años la sobrevivida en términos generales, se ha incrementado de 67% a 89% después del tratamiento, lo que se atribuye a la mejoría de los programas de identificación temprana, y a que actualmente se busca intencionalmente, mediante la determinación de APE y el tacto rectal en hombres mayores de 50 años.

El APE es una proteasa sérica secretada por las células epiteliales de la próstata. Es codificado por un gene respondiente a andrógenos localizado en el cromosoma 19q13.3-13.4. Durante los últimos 17 años, el APE se ha convertido en un marcador indispensable para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con CaP, y probablemente sea el de mayor relevancia clínica en el mundo de la oncología. En estos momentos, basados en las cifras del APE y del *tacto rectal*, se debe someter a los enfermos a una biopsia prostática “agresiva” (múltiples tomas) habitualmente por vía transrectal guiada por US. Se insiste en el asunto de los datos del tacto rectal, porque la especificidad del APE es limitada, sobre todo en aquellos con niveles elevados moderadamente altos, ubicados entre los límites de lo que se ha denominado la “zona gris”, dentro de la cual su valor de predicción es en promedio de tan sólo 21%, por lo que realmente no es muy convincente para diferenciar CaP de HPB o prostatitis. Así mismo, no en todos los casos de CaP se eleva el APE ya que hasta en un 25% las cifras solo se ubican en los niveles altos normales o están elevados discretamente. Peor aún, en algunas series se han reportado hasta un 19% de CaP detectados por biopsia que ya se encontraban fuera de la glándula al momento del diagnóstico, pero con cifras bajas de APE. Por otro lado, no todas las elevaciones del APE reflejan cáncer, y claro esto incrementa los riesgos de que el clínico opte por una reacción agresiva cuando el problema no tiene nada que ver con el cáncer. Precisamente por ello no hay que olvidar que esta prueba empleada únicamente como un marcador aislado, sin tomar en cuenta los antecedentes y las características de cada paciente, pueden motivar una intervención innecesaria; que por si misma no es inocua del todo. Además el médico tratante debe preguntarse si el tumor clínicamente silencioso se va a volver sintomático durante el tiempo de vida esperado del paciente, como sería el caso de un venerable anciano de 80 años. Por todo ello es de esperar que en un futuro cercano se esté recurriendo a otros posibles marcadores, sin embargo, lo que no ha cambiado a través de las décadas, es la utilidad de la exploración digital de la glándula.

La incidencia de CaP, varía con la raza y etnia, así es más común en negros, que en blancos, y es mucho más bajo en hispanos, asiáticos, e incluso en los nativos de Alaska, considerándose que las diferencias se podrían deber a influencia del ambiente, (dieta, exposición, etc.), lógicamente el que se trate o no de un grupo con acceso a la detección, que exista el antecedente genético, e incluso algunas variaciones fisiológicas como el estado de los esteroides hormonales sexuales.

A pesar de ser una de las neoplasias más estudiadas, aún no es posible entender del todo su historia natural. Como ya se mencionó, en muchos pacientes son silenciosos clínicamente, aún con evidencia histológica de CaP, requiriéndose al parecer múltiples cambios genéticos para que se vuelva agresivo. Los más diferenciados habitualmente siguen un curso tan prolongado que en algunas series hasta el 87% llega a tener una sobrevida enfermedad-específica de 10 o más años, en comparación con los del grupo de los pobremente diferenciados, que progresan tan rápidamente al estado metastático, que sólo el 34% lo logran.

La mayoría de los casos de CaP son adenocarcinomas. El 4% tienen una morfología de epitelio de células transicionales lo que sugiere que proviene del recubrimiento de la uretra prostática. Algunos tienen morfología neuroendócrina, considerándose que al igual que los vesicales, provienen de células madres neuroendócrinas localizadas en la próstata, o que algunas durante la transformación celular, sufrieron una transformación aberrante.

La zona transicional y las glándulas periuretrales son la “preferidas” por la mayoría de las HPB, en contrario, *hasta el 70% de los CaP empiezan en la zona periférica*. Entre 10% y el 15% lo hacen en la zona de transición y del 15% al 20% se ubican en la central. Quizá la mayoría sean multifocales por la presencia dentro de la misma glándula de muchos clones malignos independientes. Curiosamente no sólo se les encuentra en zonas distintas dentro de ella, sino que también tienen diferentes grados, por ello el patólogo no puede estar del todo seguro que las características del tejido obtenido por la biopsia, represente todo el estado de la glándula; esto solo se establece con el estudio detenido del espécimen quirúrgico.

Aún no es posible explicar con detalle los mecanismos involucrados en el desarrollo del CaP, sin embargo hay bastante evidencia de que por lo menos en algo intervienen los andrógenos, siendo la testosterona la que más circula, y que actúa sobre la próstata como una **pro** hormona, ya que en el estroma glandular y las células basales, por la interacción de una enzima intracelular que sólo se localiza en la próstata, la piel y el hígado, llamada 5 α reductasa (5AR), se convierte en dehidrotestosterona (DHT). Por ello no debe sorprender que la relación de testosterona a DHT en el suero sea de 10:1 mientras que en la próstata es de 1:10, es decir al revés.

La DHT tiene 10 veces más afinidad por los receptores androgénicos que la testosterona y tiene un papel relevante en la formación embrionaria de los genitales externos masculinos, y claro de la próstata. En los sujetos con deficiencia de 5AR, la HPB es excepcional y no se detecta CaP. En ellos los niveles séricos de testosterona son normales, pero los de DHT están prácticamente suprimidos, y las próstatas son más pequeñas que el promedio normal, sin embargo, si se les administra DHT, la próstata crece e igualmente aparece hirsutismo, acné e incluso calvicie con patrón masculino.

De manera semejante a la mayoría de los tumores malignos, en los prostáticos seguramente se sigue el complejísimo mecanismo que involucra las interacciones moleculares que determinan la señalización celular, como son la participación de reguladores del ciclo celular, la presencia de moléculas que intervienen en la sobrevida/ apoptosis celular y sin duda los factores angiogénicos en los blancos

metastáticos. Lo más probable es que en todos ellos esté involucrada la señalización mediada por 5AR, que seguramente también interviene en otros elementos de la carcinogénesis como la presencia de factores de crecimiento y la señalización sobre receptores de tirosina quinasa. De ser cierto todo ello, sin duda el empleo de inhibidores de 5AR sería de gran utilidad para reducir el riesgo de CaP.

Ya se ha comentado que él muestro por medio del APE, ha incrementado el diagnóstico de CaP, muchos de ellos en un estadio inicial. Precisamente el manejo de algunos ha generado controversia ya que unos nunca darán problemas o si los dan serán mínimos, mientras que otros van a progresar y llegarán a ser fatales. El reto es contar con un método confiable que permita distinguir con suficiente certeza, cual será el comportamiento de cada lesión, ya que muchos pacientes podrían ser sometidos a cirugía innecesaria o a radioterapia, ambas asociadas a morbilidad importante.

El llamado sistema de Gleason (1920-2008) que determina cinco grados, ha sido empleado por más de 30 años para clasificar a los tumores prostáticos, de acuerdo a sus características histológicas y en base a ello, decidir lo conducente. Dado que histológicamente éste cáncer es heterogéneo, se seleccionan dos áreas diferentes de la biopsia las que se califican del 1 al 5. Estas dos calificaciones se suman para obtener la final que puede ir de 1 a 10, lo que junto con el volumen de la glándula, y actualmente con los recursos de imagen, dan una idea sobre su diseminación y claro, en base a ello, de su pronóstico.

El grado 1 (bien diferenciado) es una masa circunscrita de glándulas uniformes, ubicadas ordenadamente en el espacio, bien agrupadas y sin evidencia de infiltración del estroma. En el grado 2 (bien diferenciado) es evidente una discreta infiltración del estroma circundante, con más variaciones en el tamaño de las glándulas y en su distribución espacial. El grado 3 (moderadamente diferenciado) es el más común, encontrándose más variación en el tamaño, forma y separación de las glándulas, con límites menos definidos y con menos estroma. El grado cuatro (pobremente diferenciado) se caracteriza por la fusión de las glándulas con lo que se forma una red sólida bien unida con un límite invadido. El grado 5 (indiferenciado) se caracteriza por la ausencia completa de estructuras glandulares con hojas o racimos de células. Dado que se reconoce que en un mismo tumor pueden identificarse varios grados, se toma nota del predominante o primario y del menos extendido o secundario. Como se ha dicho, para hacerlo más exacto, se adoptó en la escala la suma de ambos, de tal forma que cuando ésta es baja (<6) se trata de una lesión indolente (“perezosa”), con buen pronóstico, mientras que cuando es alta (>8), se asocia a un comportamiento más agresivo y a un mayor riesgo, de que ya existan siembras distantes aunque estén ocultas.

Es evidente que aunque la clasificación ha sido muy útil, en algunas piezas quirúrgicas provenientes de prostatectomías radicales, se encuentran ciertas variantes erciarias como la extensión extraprostática y bordes quirúrgicos positivos, pero sin compromiso ganglionar. El cirujano y el patólogo, deberán acordar, agregar a la clasificación inicial, el peso de estos cambios terciarios.

El tumor se dirige por contigüidad hacia los órganos pélvicos, hacia arriba afecta a las vesículas seminales, al cuello vesical, trígono e incluso hasta el

mecanismo esfinteriano, llegando a bloquear a los uréteres. Rodea al recto e incluso lo comprime, pero en general no lo invade. A través de la circulación llega hacia los huesos, sobre todo los de la pelvis, los cuerpos vertebrales, las costillas y la cabeza femoral. También lo hace a la mama, los riñones y los pulmones.

Por vía linfática, se dirige hacia los ganglios de la iliaca interna, pero también llegan a los ganglios linfáticos externos a través de los linfáticos que pasan por encima de las vesículas seminales y que siguen al deferente. De igual forma, a través de los ganglios retroperitoneales, alcanzan al tórax y al espacio supraclavicular. La magnitud de sus capacidades de diseminación, hace evidente el formidable enemigo al que se enfrenta el equipo médico, y desde luego, el desafortunado paciente.

La TAC, la RNM endorectal y el rastreo óseo son un buen complemento para planear la estrategia de manejo que de acuerdo a cada caso va desde la observación, hasta la prostatectomía radical conservando los nervios y la ablación hormonal y quimioterapia.

En ocasiones, el seguimiento de los enfermos tanto de HPB como de CaP, requiere de biopsias de control. Lógicamente, lo más probable es que se encuentren cambios histológicos en la glándula que distorsionan al patrón normal. Así, la eliminación de la estimulación androgénica o el efecto de otros tratamientos hormonales, la radio terapia, los tratamientos de ablación térmica, la quimioterapia y los esquemas de manejo sistémico, inducen modificaciones tanto en las próstatas no neoplásicas como en las neoplásicas.

La ablación andrógena se puede lograr por medio de la orquidectomía, la administración de estrógenos exógenos, de drogas antiandrogénicas como las que bloquean la conversión de la testosterona a DHT (finasteride, etc.), o de las que bloquean el receptor a andrógenos de células individuales (flutamida), además de aquellas que tienen la capacidad de borrar del hipotálamo a la hormona liberadora de hormona luteinizante (HLHL). Estos tratamientos que se emplean para el manejo de la enfermedad metastásica, o como tratamiento adjunto o no adjunto del cáncer prostático clínicamente localizado, ocasionan apoptosis, lo que resulta en atrofia del epitelio tanto canceroso como no canceroso. Morfológicamente, la regresión tumoral puede hacer difícil reconocer y hasta catalogar a las piezas removidas por un carcinoma tratado previamente. Anteriormente, el único recurso hormono ablativo era la orquidectomía, que fue introducida en 1941 por el urólogo Carlos Brenton Huggins (1901-1997), para el tratamiento del cáncer prostático avanzado. Precisamente, en la oficina de Carlos había un pequeño cuadro en el que se podía leer la frase *“nuestro negocio es descubrir”*; precisamente, el intuir la dependencia hormonal de algunos tumores le valió en 1966 el premio Nobel.

La radioterapia que se puede aplicar de manera externa, o a través de implantes intersticiales (braquiterapia), e incluso con la combinación de ambas, ocasionan de entrada, daño a las células endoteliales con lo que se causa una isquemia que lleva a la atrofia. Entre las dificultades de interpretación de las biopsias con aguja, se incluye la separación del daño “iatrogénico” ocasionado sobre tejido sano del generado por las recurrencias o por el tejido tumoral residual. Entre los cambios histológicos que ocasiona la ablación termal, se incluyen los infartos prostáticos generados por la necrosis coagulativa periureteral, la que varía en volumen.

El *tumor filoides* (Gr. *Phyllon* = hoja) de la próstata es muy raro, e histológicamente se parece mucho a su contra parte mamaria. Se caracterizan por el típico patrón bifásico hiperplásico y neoplásico, con proliferación del estroma y las glándulas, llegándose a distinguir algunos quistes recubiertos de epitelio hiperplásico con epitelio intraluminal, que semeja hojas cubiertas con proyecciones del propio estroma. En la variedad maligna, además de la gran celularidad del estroma, existe atipia celular y aumento de la actividad mitótica. Son bastante raros y pueden ser benignos (bajo grado) e intermedios y malignos (alto grado). La edad de los pocos enfermos en los que se ha encontrado el problema, va de los 22 a los 86 años y habitualmente se presentan con SUB y hematuria. Muchos se diagnostican después de resección transuretral de la próstata. Estos tumores, aún los benignos, tienden a recurrir (durante los 2 primeros años), a extenderse a los órganos contiguos e incluso a dar metástasis; los malignos son difíciles de tratar y los resultados no son muy satisfactorios, por lo que se prefiere el manejo con cirugía radical; también se ha recurrido a radiaciones y/o quimioterapia.

Las vesículas seminales

Las VSe, la próstata y los conductos eyaculadores, coexisten tan íntimamente que es muy difícil aislar el compromiso de una sin afectar a la otra. No hay que olvidar que las secreciones de las VSe son las contribuyentes mayoritarias, al volumen del eyaculado (66%).

Se ven afectadas por muchas enfermedades de la próstata e infecciones provenientes a través de los deferentes desde el epidídimo, y claro de la uretra.

La *vesiculitis seminal aguda* está íntimamente relacionada con las prostatitis infecciosas agudas, así como la uretritis, de hecho en los “*tiempos de la blenorragia*” la vesiculitis era bastante común. Se puede afectar sólo una o las dos vesículas, y el tacto rectal suele ser útil para el diagnóstico, él que actualmente se confirma por US, TAC o RNM. El tratamiento s a base de antibióticos; rara vez deben removerse quirúrgicamente por esta causa.

La *vesiculitis crónica* cursa con hematoespermia y dolor durante el coito. Suelen comprometerse en los casos de tuberculosis urogenital.

Ocasionalmente se encuentra un *divertículo* vesicular, el coincide con ausencia del riñón de ese lado, considerándose que la malformación es lo que queda de un uretero fallido.

Los *quistes* de las VSe, se relacionan con anomalías del conducto mesonéfrico, las que de presentarse en su porción distal, ocasionan atresia del conducto eyaculatorio lo que da lugar a la aparición de una dilatación quística de la glándula. Muchas de estas lesiones son asintomáticas u ocasionan algunas molestias durante la micción. De crecer se deben remover por abordaje perineal.

La *tuberculosis* suele dañarlas gravemente, y es causa de azoospermia sin bloqueo de los conductos eyaculadores Ocasionalmente se identifica cálculos dentro de las vesículas; las calcificaciones se llegan a encontrar también en la próstata y los deferentes.

Las *radiaciones ionizantes* aplicadas a la pelvis ocasionan atrofia de las VSe y de la próstata

Conductos eyaculadores (CEy)

Estos provienen embriológicamente del mesodermo al igual que los uréteres y el trigono. Como se recordará, las células de Leydig secretan la testosterona necesaria para estimular a los conductos mesonéfricos, y además de formarse epidídimo, deferente y vesículas seminales, se desarrollan los CEy.

Las fases más importantes de la eyaculación, son la emisión y la expulsión. Los dos procesos están mediados por fibras aferentes, eferentes, somáticas, simpáticas y para simpáticas. La emisión que es la primera fase, se da por la contracción de las fibras musculares lisas del trayecto seminal, hasta que el semen llega a la próstata en donde se deposita en la uretra posterior. La expulsión es la segunda fase, y en ella el espermatozoide se ve forzado a avanzar a través de la uretra, hasta ser expulsado por el meato urinario. Para que la propulsión sea adecuada, se requiere de la relajación sincronizada del esfínter vesical externo, y al unísono, del cierre del cuello vesical y la contracción rítmica de los músculos estriados del piso pélvico y de los bulboesponjosos.

La *obstrucción* física de ambos conductos ocasiona azoospermia de bajo volumen, o en su caso deteniendo la emisión, lo que sucede en el 5% de los hombres hipofértiles. Algunas modalidades, como la obstrucción parcial bilateral o la obstrucción total unilateral, ocasionan funcionalmente una obstrucción incompleta o parcial de los CEy. Ambos comparten síntomas comunes como lo son volumen seminal bajo, dolor poseyaculación y hematoespermia. Una de sus características es a la oligoespermia.

Las causas de obstrucción de los CEy se dividen en congénitas y adquiridas, siendo ocasionadas por cálculos de las vesículas seminales, quistes müllerianos (utrículares) o wolffianos (diverticulares), por tejido de cicatrización posquirúrgica o posinflamatoria, calcificación en las cercanías del verumontanum o de plano, atresia de los conductos. La dilatación de los CEy es rara ya que su pared es bastante gruesa; en ocasiones están bloqueados por cálculos que pueden ser uni o bilaterales y coincidir o no, con otros en los deferentes o las VS. También puede bloquearse por quistes prostáticos, cosa que llama la atención, ya que a pesar de ser una enfermedad relativamente común, es raro que cause obstrucción; sin embargo se ha reportado en hasta el 17% de los casos, la presencia de quistes que comprometen al CEy de los varones no fértiles, mientras que en la población general sólo son del 5%. En los casos de bloqueo congénito, es conveniente que se considere efectuar búsqueda de mutaciones de genes de la fibrosis quística, ya que en los hombres con obstrucción idiopática su prevalencia es de hasta el 50%.

El diagnóstico se hace con US transrectal, en él que la VS es más grande de 1.5 cm o el diámetro del CEy es de más de 2.3 mm, lo que combinado con la identificación de algún quiste o cálculo, confirma el diagnóstico. En ocasiones hay que recurrir a la RNM para identificar quistes pequeños. Es conveniente hacer la aclaración que no todos los pacientes con obstrucción del CEy tienen dilatación de las vesículas seminales, ni todos en los que se encuentra, tienen obstrucción del CEy. Ante la duda de que la causa de la oligoespermia sea la obstrucción, se debe efectuar la aspiración de líquido de las vesículas para la identificación y conteo de los espermatozoides.

El manejo es quirúrgico por medio de cistoscopia, efectuando resección del verumontanum. Es impresionante como al momento de eliminar el bloqueo, se aprecia la expulsión de un líquido lechoso.

La uretra.

“Un joven no sufre de gota, hasta que empieza a cohabitar” Hipócrates.

Entre las enfermedades de la uretra, se incluyen inflamaciones, abscesos periuretrales, estenosis, divertículos, fistulas, cálculos, neoplasias y papilomas. Además de varias de las ya mencionadas, en la mujer se encuentran prolapsos y carúnculas.

Las *uretritis* (inflamaciones uretrales) pueden tener un origen infeccioso, estar ocasionadas por irritantes internos o externos, ser secundarias a úlceras o tumores de la uretra, estar generadas por problemas genitourinarios o finalmente ser idiopáticas.

Las *uretritis infecciosas* (UI) habitualmente se caracterizan por descarga uretral, clara o francamente purulenta, y en mayor o menor grado, disuria. A pesar de ser la gonorrea (Gr. *gonē* = semilla, genitales + *rrhea* = flujo) la más sintomática por el flujo abundante de un exudado espeso amarillo-verdoso muy típico, y de disuria por demás molesta, **no es** la más común. En contraste, las uretritis no gonocócicas (UNG) pueden ser asintomáticas, o por lo menos no generar tantas molestias urinarias y ciertamente ser las más frecuentes. Entre ellas se encuentra la infección por *Chlamydia trachomatis* (30%), también participa de manera importante *Mycoplasma genitalium* (30%), y en menor proporción se identifican *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*.

Igualmente se agrupan en éste apartado a las ocasionadas por protozoarios como *Trichomonas vaginalis* y *E. histolytica*, o por metazoarios como algunas moscas, lombrices, hongos, e incluso algunos peces pequeños que se introducen en la uretra de algunos bañistas que . . . ¡tienen mala suerte! También puede darse en presencia de espiroquetas y de algunos virus, entre los que se encuentran los del herpes simple y citomegalovirus. Un hallazgo habitual, pero del que hasta ahora se desconoce el papel juegan en las UI, es la presencia de *Gardnerella vaginalis*, además de especies *Haemophilus* y *Streptococcus* spp,

La causa de las *uretritis por irritantes*, puede ser de origen traumático por la introducción de cuerpos extraños, o de naturaleza química por el empleo de cremas, espumas o jaleas espermicidas, así como autoadministración de alguna sustancia que incluso puede ser cáustica. También llegan a ser generadas por la ingesta de sustancias que ocasionan cristaluria como etilen glicol, sulfonamidas, etc. u otros irritantes que se excretan por la orina como es el ioduro de potasio.

Entre las causas de *uretritis por úlceras y tumores*, se encuentra la sífilis, el microbio identificado por Ducrey (1860-1940) *Haemophilus ducreyi* que es el agente etiológico del cancroide Igual lo son el linfocarcinoma venéreo y carcinoma.

La *uretritis secundaria* a problemas genito urinarios, obedece a estenosis posgonocócicas y traumáticas, cálculos, y a muchos de los problemas ya descritos anteriormente, en otros apartados relacionados con el trayecto urinario.

Lógicamente, están en riesgo de padecer uretritis infecciosa y sus complicaciones, aquellos hombres o mujeres con un comportamiento sexual de alto riesgo, cuando sin empleo del condón, se tienen múltiples parejas sexuales, se practica el coito anal, e incluso en ocasiones, relaciones orales.

Ya se ha mencionado anteriormente el riesgo de las llamadas infecciones ascendentes, provenientes de la uretra, las que suelen causar prostatitis, epididimitis, orquitis e IVU; además en las mujeres, son motivo de cervicitis, embarazo ectópico, problemas de fertilidad, aborto espontáneo, enfermedad pélvica inflamatoria, salpingitis y complicaciones del embarazo.

Artritis reactiva (ARe).

Representa una patología mencionada incluso en México en textos médicos del siglo XVI. La ARe, es resultado de la interacción entre el huésped y el medio ambiente. Se le incluye dentro del grupo del espándilo-artropatía porque los enfermos son **negativos** a factor reumatoide. En jóvenes se presenta frecuentemente después de algunas infecciones gastrointestinales, y en adultos más comúnmente después de patología genitourinaria. Precisamente por el conjunto de sus manifestaciones clínicas, se le conoce como un síndrome en que el paciente, “*no puede ver, no puede orinar y no se puede subir a un árbol*”, lo primero como consecuencia de la conjuntivitis, lo segundo por la uretritis, lo último por la artritis. A ésta triada clásica se llegan a sumar algunos síntomas mucocutáneos como queratoderma blenorragico (Gr. *blenna* = moco + *-rrhage* = flujo abundante) balanitis circular, vulvitis ulcerativa, cambios ungüeales (distrofia) y lesiones orales como maculas eritematosas, papulas, placas o erosiones. Muy ocasionalmente se describen trastornos viscerales cardiacos, renales y neurológicos.

De acuerdo al agente etiológico, se consideran dos tipos de la ARe, una epidémica o posdisentería y otra endémica o venérea (L. *venereus* = transmisión por contacto sexual), pero también se ha encontrado en casos infecciones respiratorias, de infección urinaria y después de la administración de BCG para el tratamiento de cáncer vesical. Habitualmente, sobre todo la venérea se ha considerado un padecimiento masculino (9:1), sin embargo en algunas series se comenta que hasta el 25% de los casos se dan en mujeres; las posdisentería, afectan por igual a ambos sexos. También la sufren sujetos con SIDA, y parece existir alguna agregación familiar, probablemente asociada a HLA-B27 (antígeno humano leucocitario-B27), en la que entre el 60% al 80% de los pacientes son positivos, comparado con el 10% de la población general. Hasta el 20% de los que son positivos a (HLA-B27), presentan ARe después de brotes por *Shigella* o *Salmonella*.

Entre las bacterias relacionadas con el problema se encuentran *Chlamydia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella muenchen*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter foetus*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoea*, *Borrelia burdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* y *Escherichia coli*.

La uretritis/cervicitis se presenta hasta en el 90% de los casos, ya sea por infección directa del sistema genitourinario, o posterior al cuadro diarreico, en cuyo

caso, podría ser otro el mecanismo. No es rara la prostatitis. La gravedad y duración del cuadro urinario varia, así puede llegar a pasar casi desapercibida, o simplemente existir descarga uretral indolora, pero en ocasiones es bastante abundante, muco purulenta y con disuria incapacitante.

No se puede explicar claramente su pato fisiología, y el tratamiento debe ser personalizado en base al posible agente bacteriano responsable, y a la respuesta a otros medicamentos como AINES, además de los cuidados oftálmicos pertinentes. Mientras no se comprenda del todo porque se origina, el tratamiento seguirá siendo sintomático.

A ésta ARE, muchos la conocimos como síndrome de Reiter, sin embargo se tiende a abandonar ese epónimo, primero porque existe evidencia de que el cuadro ya podría haber sido descrito con anterioridad a 1916, pero sobre todo porque algunos grupos consideran que no debe hacerse un honor de esa naturaleza a un médico, que siendo brillante, participó en diversas actividades con el gobierno de la Alemania nazi, como la eutanasia y esterilización involuntarias, así como en experimentos con una vacuna contra el tifo entre internos de Buchenwald, cientos de los cuales fallecieron por su aplicación.

Obviamente Hipócrates, fue por demás certero, en asociar el inicio de la vida reproductiva con algunas inflamaciones articulares.

Abscesos periuretrales.

Estos se pueden localizar en la uretra peniana o la bulbar. La mayoría son agudos, pero pueden ser recurrentes. Casi siempre existe el antecedente de instrumentación del caño de la orina, colocación de sonda transuretral, estenosis o uretritis. La mayoría de las publicaciones refieren la participación de las infecciones gonocócicas no o mal tratadas, pero en la práctica se encuentran también otras bacterias que infectan a la orina, sobre todo anaerobios y coliformes, aunque en ocasiones incluso se aíslan más de dos patógenos; no es raro que se presenten en diabéticos. Básicamente lo que sucede es que los microorganismos penetran a una (o varias vecinas) de las glándulas de Littré, formándose un absceso pequeño, que habitualmente, por lo menos de inicio, está contenido por la fascia de Buck (también conocida como profunda del pene) si las glándulas afectadas son de la uretra peniana, o bien por la de Colles si el problema es bulbar. De progresar y rebasar esas barreras anatómicas, los penianos se suelen abrir al exterior y generar una fistula, los posteriores son muy serios ya que se abren al periné y se diseminan hacia el pene y hacia la pared abdominal anterior. Llegan a ser tan graves que pueden incluso ocasionar necrosis peniana.

En las mujeres quizá sean un poco más frecuentes que en el varón, debido a las características anatómicas de la uretra femenina que tiene menos estructuras de soporte.

En ocasiones, en los casos de estenosis crónica, se generan abscesos de larga evolución, caracterizados por tener múltiples conejeras llenas de pus. El manejo además del drenaje, debe ser la solución a la obstrucción. En ocasiones cuando se drenan de manera espontánea o quirúrgica, se forma una fistula uretral.

Divertículos de la uretra.

Se trata de dilataciones saculares que están separadas, pero comunicadas con la uretra, a través de un orificio pequeño. Son más comunes en la uretra femenina porque ésta tiene como ya se dijo menos soporte anatómico, además suele ser una posible complicación del parto vaginal, o de la presencia de abscesos periuretrales. En el varón, el 90% son adquiridos, y suelen estar asociados a infecciones, obstrucción, drenaje urinario prolongado y trauma. En los casos congénitos es frecuente la presencia de válvulas uretrales anteriores.

Precisamente, en los congénitos las paredes tienen el espesor total de la uretra y están cubiertos de epitelio. En los adquiridos el recubrimiento es únicamente tejido de granulación, no tiene epitelio y las paredes carecen de fibras musculares lisas; obviamente ésta clasificación no reconoce que los congénitos pueden permanecer asintomáticos y sólo manifestarse por infección o la presencia de un cálculo.

Otra forma de clasificarlos es en primarios y secundarios, con la ventaja que así se incluye a los quistes congénitos que se pueden abrir hacia la uretra en la edad adulta. Por lo anterior, el lector deberá presumir que no existe una clasificación que incluya a todas las variedades, y que es probable que de tiempo en tiempo, se encuentre alguna dilatación sacular de la uretra que no pueda incluirse en ninguno de los grupos mencionados.

Entre las causas de los congénitos, se han incluido duplicaciones uretrales “fallidas”, ruptura intraluminal de quistes periuretrales, obstrucción uretral por válvulas anteriores, o falla en la unión de los segmentos de la uretra, así como un defecto segmentario del cuerpo esponjoso. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 25 años.

En el caso de los adquiridos el promedio de edad al descubrirlos es de más de 35 años de edad, y quizá las causas sean más obvias, sumándose a algunas de las ya señaladas, la posible apertura súbita de una glándula periuretral obstruida e infectada que se drena hacia la uretra, con lo que crea una comunicación fisiológica. También existen algunos iatrogénicos.

La estasis urinaria promueve la infección y ésta el desarrollo de un cálculo dentro del divertículo.

Aunque no con gran frecuencia se asocia a carcinoma uretral, el que por cierto, es 70% más frecuente en mujeres. Habitualmente en la uretra “normal” es un carcinoma escamoso, sin embargo la mayoría de los localizados en los divertículos son adenocarcinomas de células claras. En ocasiones en las mujeres también se encuentra endometriosis.

Enfermedad constrictiva de la uretra (ECU).

Las estenosis de la uretra, sobre todo la masculina, siguen siendo un problema nosológico nebuloso, de incidencia mundial, que no sólo le trastorna su existencia a quien la padece, sino que también tiene un tremendo costo familiar y social.

Catalogarlas ha sido más o menos problemático, ya que se han empleado clasificaciones en relación a su ubicación y a su causa.

Actualmente, con el objeto de hacer más entendible la literatura en la materia, se ha sugerido que el término “*estenosis*” o “defecto uretral por distracción asociado a fractura de pelvis”, se emplee para lesiones de uretra posterior, y el de “*estrechez*” para las de la anterior, las que tienen la particularidad de que el proceso cicatrizal se extiende hacia el cuerpo esponjoso.

En base a su etiología, las lesiones constrictivas, han sido denominadas como infecciosas, inflamatorias, traumáticas, isquémicas, iatrogénicas, tumorales e idiopáticas. En realidad, parece ser que más que la causa, lo que importa para su recuperación es el grado de *espongiofibrosis*, por lo cual se sugiere que más que resaltar resultados en relación a la etiología, se refieran en relación al compromiso del tejido eréctil en cuestión.

Así mismo, es recomendable diferenciar a las reducciones de la luz de la uretra anterior, entre las que se hallan en la bulbar y la pendular, ya que existen diferencias anatómicas entre ambas particularmente en su relación con el cuerpo esponjoso.

Este problema se había considerado casi siempre de origen inflamatorio infeccioso, ocasionado habitualmente por la gonorrea no tratada y obviamente de larga evolución, pero esto ha disminuido considerablemente. También se le asocia a una enfermedad de la piel, a la que se le debe denominar “*liquen escleroso*”, el que antes se conocía como “balanitis obliterante xerótica”.

Actualmente, se considera que la primera causa es de origen traumático. Hoy en día, con él desarrollo y popularización del empleo de catéteres y endoscopios, con mucha frecuencia se encuentran causas iatrogénicas. A ellos se suman una gran variedad de situaciones que pueden dañar a la uretra como la violencia externa, la introducción de cuerpos extraños, e incluso la instilación de cáusticos. Estadísticamente, sobre todo en áreas urbanas, la mayoría son ocasionadas por trauma contuso, pero se han incrementado las heridas penetrantes. Si bien es cierto la uretra femenina, también está expuesta, la más vulnerable es la masculina, y claro se subdividen de acuerdo al segmento afectado.

Las lesiones “posteriores” están cerca del esfínter vesical externo o voluntario, y casi siempre se genera por una fuerza que genera fractura de la pelvis y desgarró de la uretra membranosa, o quirúrgicamente durante la prostatectomía radical, lo que resulta en la *distracción*, más o menos importante de sus bordes, lo que ocasiona *estenosis* grave.

Las lesiones “anteriores” lastiman a la muy poco móvil uretra bulbar, cuando ésta se aplasta contra el pubis, o en las lesiones penianas, comprometiendo con frecuencia al cuerpo esponjoso. El proceso de reparación genera tejido de cicatrización, con la consecuente fibrosis que incluso se extiende al tejido eréctil lesionado; habitualmente es un proceso evolutivo de larga duración, lo que explica porque la *estrechez*, tarda mucho tiempo en hacerse evidente clínicamente, como sucede por ejemplo cuando el paciente sometido a la reparación de hipospadias, se empieza a quejar ¡hasta 57 años después del procedimiento!

La lesión de la uretra femenina se asocia algunas veces a fracturas de pelvis (<1%), y cuando esto sucede es anterior, longitudinal y parcial. En algunas laceraciones vaginales puede haber avulsión, la que casi siempre se sitúa en la uretra proximal a nivel del cuello vesical, llegando a existir extensión a través de él.

Si bien es cierto, las estenosis de la uretra femenina son raras, cuando existen son difíciles de tratar.

Entre las complicaciones de la ECU, se encuentran retención de orina, aparición de divertículos, abscesos, fístula, impotencia e incluso secundariamente, por el esfuerzo ejercido para poder vaciar a la vejiga, hernias o prolapso rectal.

El diagnóstico debe hacerse con cuidado, y se repite la recomendación de que ante la duda, en pacientes traumatizados en los que se sospeche una lesión de uretra no se intente la colocación de sonda vesical transuretral.

Cálculos uretrales.

Al igual que en la vejiga, pueden ser autóctonos o secundarios, y la frecuencia se ve influenciada por la incidencia de casos de litiasis vesical y a veces hasta por el tipo de injerto que se hace para reparar ECU. Ya se mencionó su asociación con estenosis, divertículos, infecciones urinarias, introducción de cuerpos extraños y esquistosomiasis. En la mujer se han descrito litos bastante grandes. Vale la pena mencionar que los secundarios, al salir de la vejiga, si se impactan en una zona de estrechez anatómica, como lo son la prostática, bulbar, la fosa navicular y el meato urinario, suelen ocasionar muchísimas molestias e incluso retención aguda de orina. Para todo médico en urgencias, nunca cae en el olvido su primer caso en el que un paciente se presenta con un cuadro clínico, secundario al atascamiento súbito de un cálculo en la fosa navicular o el meato urinario, ya que la mayoría de ellos se suelen palpar y en su caso “sentir” con una pinza delgada. En contrario, los autóctonos son mas silenciosos; a veces el identificado por una placa radiográfica “simple”, no relacionada con un problema urinario, desconcierta e incluso de no tenerse en mente se llega a interpretar, como un mero artefacto. De detenerse en otro sitio habrá que sospechar la preexistencia de una estenosis no detectada. Rara vez, el cálculo se detiene en el prepucio.

Prolapso uretral

Se llega a presentar en las mujeres el cual puede ser circunferencial y el tejido se parece a una dona que rodea al meato urinario, aunque a veces es parcial; puede presentar zonas de isquemia focal. En las mujeres menopáusicas, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la carúncula. No se sabe que es lo que le origina, pero se piensa que se debe a hipoestrogenismo o a esfuerzos repetitivos (tos, constipación), aunque existe una variedad congénita. En ocasiones existe necrosis o no hay mejoría de la inflamación, lo que obliga a su manejo quirúrgico.

También en ellas, se llega a presentar *prolapso de un ureteroceles*, lo que habitualmente está relacionado con duplicaciones de uretero. El ureterocel es una dilatación quística del ureter distal dentro de la vejiga, y se asocia a un sistema colector urinario totalmente duplicado, poco funcional y muy dilatado. Literalmente, se le ve salir por el meato uretral y la mucosa del prolapso se cambia de una superficie rosada, lisa y brillante, a una masa oscura, ingurgitada y congestionada que incluso llega a impedir la observación del introito. Se trata de un asunto serio que requiere la evaluación total y meticulosa de todo el trayecto genito-urinario.

Neoplasias uretrales.

Las *neoplasias benignas* de la uretra, no son muy frecuentes, pero hay que tener en mente su posible presencia. Entre ellas se han comunicado granulomas de células plasmáticas, y hemangiomas. Los pólipos congénitos son raros, se presentan desde el nacimiento y pueden generar problemas urinarios e incluso obstrucción; habitualmente se encuentran en el verumontanum o en el cuello vesical y están compuestos de tejido fibroso o muscular, cubiertos por epitelio de transición y se considera que son remanentes del mesonefros. En pacientes mayores, sobre todo en niñas, se pueden prolapsar y proyectarse hacia la vulva debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con el prolapso uretral. Aunque muy raros, se han descrito los llamados pólipos fibro epiteliales, que generalmente se identifican en el uretero, la pelvis renal, la vejiga y la uretra posterior; su estroma está compuesto de un centro fibro vascular edematoso con células bi y multinucleadas.

En las mujeres, muchas de éstas se identifican durante la exploración vaginal, existiendo una lesión relativamente frecuente en la uretra de las féminas menopáusicas llamada *carúncula*, que es una excrecencia del labio posterior de la uretra, rojiza y blanduzca. Si se le encuentra en otro grupo de edad, sobre todo en púberes habrá que pensar en otra patología, como es el prolapso uretral. Ocasionalmente la lesión está dentro del meato, pudiendo ser de base ancha o estar pedunculada. Dado que es de origen vascular, tiene tendencia a sangrar y es muy sensible al tacto, el roce de la ropa interior o el paso de la orina. Histológicamente se trata básicamente de una lesión proliferativa de la mucosa uretral con edema, ingurgitación vascular e infiltración leucocitaria. La superficie epitelial puede ser escamosa estratificada o de tipo transicional. Se les ha catalogado en base a su imagen microscópica en angiomatosa, papilomatosa y granulomatosa. Se piensa que es de origen inflamatorio, pero existen algunos casos en los que se les ha asociado a malignidad, cosa que no es universal. Con frecuencia se infecta. Invariablemente se debe hacer el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico.

Las *lesiones malignas* de la uretra pueden ser primarias y secundarias.

Las *lesiones malignas primarias*, son un padecimiento bastante raro, constituyendo <1% de todas las neoplasias malignas. Se presenta tanto en hombres como en mujeres y el más común es el escamo celular seguido por el de células de transicionales. El 80% de los cánceres masculinos son escamosos y generalmente se encuentran en las regiones bulbo-membranosa y peneana. El 15% es de células transicionales y habitualmente se generan en la uretra prostática. El 5% de los restantes son adenocarcinomas, melanomas incluyendo la variedad amelanótica, linfomas gangliomas, sarcomas o indiferenciados. Se han reportado rhabdomyosarcomas botrioides que se han confundido con carúnculas. Muchos enfermos presentan síntomas urinarios y como estos se confunden con otras patologías, en ocasiones el diagnóstico se hace cuando existe ya obstrucción por lo que se efectúa la endoscopia.

En la mayoría de los casos existe el antecedente de infección o alguna causa de irritación crónica y el 37% de los varones tiene el antecedente de haber padecido una ETS, igualmente se le ha relacionado con el virus del papiloma humano.

Se diseminan por invasión local y linfática; claro los proximales se dirigen hacia los ganglios de las iliacas externa e interna y los ganglios del sacro; los distales comprometen a los ganglios inguinales.

Entre las *lesiones secundarias*, se han descrito casos con implantes de tumor de Wilms, adenocarcinomas de colon, melanoma maligno, cáncer pulmonar, etc. Son raros, pero se debe considerar su posibilidad, ante cualquier paciente que se sepa portador de alguna de esas neoplasias y presente síntomas urinarios, sobre todo hematuria y problemas con la micción.

El pene.

“¿Mi cerebro? . . . Es mi segundo órgano más favorito”.

Allen W. (n. 1935)

El prepucio.

Los problemas inflamatorios y estructurales del prepucio y del glande son bastante comunes, entre ellas se encuentra la fimosis, parafimosis, balanitis, postitis, balanopostitis, torniquete por cabello y los piquetes de insectos. Es cotidiano en los servicios de urgencia el cuadro de un niño llorón, inquieto y con el pene eritematoso e hinchado.

Fimosis (Gr. *phimōsis* = mordaza, cerrado), es el término empleado para describir la inhabilidad o dificultad para que se retraiga el prepucio, lo que puede suceder porque el orificio cutáneo sea muy pequeño y no se distienda para permitir el paso del glande, o porque existen adherencias entre el capuchón y el propio pene. Habitualmente el prepucio normalmente no es retráctil al nacimiento, permaneciendo como tal en entre el 10% y el 38% de los niños de 3 años, el 8% y el 15% en los de 6 años, y el 1% de los de 16 años.

El prepucio se desarrolla entre la octava y novena semana de gestación, y provee alguna protección al glande no maduro. La piel de la columna peniana es queratinizada, mientras que la que está adyacente al glande es epitelio escamoso. La separación de las capas envolventes epiteliales, es un proceso continuo; de no completarse en los primeros tres años de vida, origina una *fimosis fisiológica o congénita*. Durante todo éste periodo el prepucio está adherido al glande, y la tracción exagerada genera dolor, hemorragia y pequeñas laceraciones en los márgenes de la apertura lo que podría ocasionar fibrosis y con el tiempo un verdadero *anillo fimoso*. De evolucionar normalmente, lo que sucede con el paso del tiempo y la tracción delicada de los tutores (o el juego exploratorio de la criatura), las erecciones intermitentes y la queratinización del epitelio interior, se separan las capas y el glande se proyecta sin dificultad a través del anillo del prepucio.

Las inflamaciones recurrentes, generan la fimosis secundaria o adquirida, y entre sus causas se encuentra la mala higiene, balanopostitis (Gr. *balanos* = bellota + Gr. *posthē* = prepucio), retracciones forzadas del prepucio o trauma.

Los pacientes con la fimosis congénita suelen estar asintomáticos; habitualmente se apilan células descamadas cerca de la corona así como esmegma. Cuando el orificio es muy estrecho llega a haber problemas con la micción, y al no pasar rápidamente la orina a través del orificio prepucial, se genera su abombamiento

transitorio, llegando incluso a ocasionar hematuria y disuria. De no tratarse, la inflamación crónica puede resultar en carcinoma, coito doloroso o para fimosis.

La *para fimosis*, es una verdadera urgencia quirúrgica en aquellos varones no circuncidados, y se considera que una incidencia más o menos aceptable es de 0.7%. Se puede presentar a cualquier edad, pero es más frecuente en los adolescentes. A veces es iatrogénica, como resultado de no recolocar al prepucio después de explorar el glande por la razón que sea.

Una vez que se retrae el prepucio detrás del glande, se produce una gran congestión vascular tanto en el glande como en el prepucio. La hinchazón puede llegar a tal grado, que desencadena datos de obstrucción urinaria.

La *balanitis, postitis y balanopostitis*, son problemas inflamatorios o infecciosos que comprometen diversas zonas del prepucio y el glande. Balanopostitis es el calificativo empleado para describir un cuadro que afecta tanto al prepucio como al glande; postitis se emplea únicamente para lesiones del prepucio, y balanitis únicamente para el glande. Éstas también contribuyen de manera importante a la carga de los servicios de urgencias. La mayoría de las veces su etiología es inespecífica, pero frecuentemente está asociada a mala higiene del surco interno del prepucio, por irritación externa (dermatitis por contacto) o la manipulación manual obsesiva. No es rara la colonización con *Candida albicans* o algunas bacterias anaeróbicas Gram +, asociada a la imposibilidad de retraer el prepucio y lógicamente el acúmulo de esmegma. En ocasiones llega a presentarse eritema intenso y exudado por lo que hay que considerar una posible infección por estreptococos; algunas veces de asocia a ETS.

Aunque no con mucha frecuencia, se llega confundir con liquen escleroso (balanitis querotica obliterante) que es una fibrosis crónica y progresiva del prepucio la que puede evolucionar, además de la fimosis, a esclerosis del glande y estenosis uretral.

No es raro, que a los servicios de urgencia lleguen pacientes prácticamente de todas las edades, con *anillos alrededor del pene*, ya sea en la raíz o en el surco balanoprepucial. Cualquiera que sea el material, incluyendo el llamado torniquete con pelo humano, lo primero que se bloquea es el retorno venoso y desde luego a continuación y dependiendo de lo apretado del anillo, se suspende el flujo arterial. Esto genera un aumento progresivo del volumen del glande, el que “hunde” al anillo, por lo que con alguna frecuencia, por lo menos durante la primer exploración, no se identifica. Se puede llegar a la retención de orina. Obviamente el manejo es el alivio inmediato de la obstrucción, en ocasiones se requiere de bastante ingenio para poder hacerlo.

También es muy común el que el prepucio, sea “cogido” por un cierre del pantalón; el edema llega a ser considerable.

Los *cálculos autóctonos del prepucio*, se debe a la mala higiene. Se generan por el acúmulo de esmegma o quizá algunas sales de la orina.

En ocasiones, existe una *callosidad* (callo cutáneo peniano) por debajo del prepucio, que es un acúmulo importante de epitelio queratinizado seco y grueso, sobre una lesión preexistente en el glande, cuya formación podría estar favorecida por trauma o infección viral (VPH 16). Habitualmente es sólo una, pero pueden

ser varias. Microscópicamente resalta la acantosis, identificándose también disqueratosis e hiperqueratosis. El patólogo debe concentrar su atención en su base, en la que podría identificar desde la hiperplasia epidérmica benigna hasta un carcinoma invasor in situ (33%); también se han descrito hemangiomas, verrugas y queratoacantomas.

Dermatosis de la piel del pene.

Las lesiones de la piel en las áreas genito urinarias tanto de varones como de mujeres, genera en ocasiones dilemas diagnósticos y con frecuencia errores terapéuticos. Hasta el momento, no existe un dato fidedigno sobre su magnitud, pero lo que debe quedar muy claro, es que en todos aquellos enfermos con alguna alteración en el revestimiento cutáneo del pene, además de la evaluación clínica cuidadosa, ante cualquier duda, es conveniente efectuar biopsia, la que sin duda orienta al manejo adecuado. Entre las patologías infecciosas de la piel peniana, se encuentran infecciones fungosas, y desde luego las lesiones papilomatosas, las que si bien es cierto se suelen diagnosticar con la vista, en ocasiones, cuando son renuentes a tratamiento, la biopsia llega a demostrar displasia. Entre las dermatosis propiamente dichas, se encuentra liquen escleroso, liquen plano, liquen simple, soriasis y desde luego dermatitis inespecíficas. También se hayan hemangiomas, tuberculosis cutánea, quistes epidermoides, balanitis por células plasmáticas, metástasis y carcinoma de células escamosas.

Aunque no propiamente dermatosis, las llamadas *enfermedades de transmisión sexual* (ETS) son lesiones de la piel y las mucosas, que obviamente se propagan por contacto de los órganos sexuales.

En el varón son más evidentes en el pene, en las mujeres lo son en la vulva, la vagina, el cérvix y en menor proporción en la uretra y el clítoris. Ya se mencionaron con anterioridad algunas de las que causan uretritis.

Varias de las ETS se caracterizan clínicamente por la presencia de úlceras genitales (UG), y las más frecuentes en orden de frecuencia son el herpes simple, sífilis y chancroide. A pesar de que clínicamente el diagnóstico de las UG tiene una especificidad del 94%-98%) su sensibilidad es por demás baja (31%-35%), y la adenopatía inguinal no contribuye a mejorar el diagnóstico. Siempre deben efectuarse pruebas confirmatorias; entre ellas se encuentran para *T. pallidum* la serología, el examen en campo oscuro o la inmunofluorescencia; para el virus del herpes simple cultivo o pruebas antigénicas, y para *H. ducreyi* cultivo. Se debe tener en mente que no necesariamente se presenta una sola ETS, pueden coincidir dos o más, por ejemplo, el 10% de los pacientes con chancroide están co infectados con algunas de las otras dos que se mencionan. En el mismo diagnóstico diferencial se deben incluir otras patologías, no transmitidas por relaciones sexuales, como son el síndrome de Behcet, reacciones a drogas, eritema multiforme, enfermedad de Crohn, liquen plano, amibiasis, trauma y carcinoma; se insiste a que en caso de duda se recurra, sin dudarle a la biopsia.

El linfogranuloma venéreo, ocasionado por *Chlamydia trachomatis* tipos L1, L2, L3 se caracteriza por la presencia de una úlcera simple indolora en el pene,

ano o área vulvovaginal. Lo que duele es la adenopatía inguinal que llega a ser supurativa, así como ataque al estado general, lo que sucede de 2 a 6 semanas después de que desaparece la úlcera. En varones homosexuales puede haber procto colitis, y claro en las mujeres lesiones cervicales. Cuando sanan ocasionan mucho tejido cicatrizal lo que ocasiona fenestración de los labios, destrucción de la uretra, fístulas ano rectales, así como elefantiasis del pene, el escroto y en su caso de los labios.

Los virus del papiloma humano (VPH) ocasionan *Condylomata acuminata* o verrugas genitales. Se trata de virus que contienen ADN y se transmiten por contacto directo piel a piel. De los más de 100 tipos que se han identificado de estos virus, 30 pueden infectar el área genital, pero el tipo 6 y 11 son los que habitualmente ocasionan las verrugas de los genitales externos, aunque pueden participar más de uno. Se piensa que la inoculación se da por microtrauma; también se le ha encontrado en el cérvix, la vagina, uretra, ano y membranas mucosas como la conjuntiva, boca y cavidades nasales. Los tipos 6 y 11 se relacionan poco con el cáncer, pero 16, 18, 31, 35, 45 y 51 si se asocian con displasia cervical y neoplasias en las mujeres, mientras que en los varones lo hacen con neoplasia intraepitelial escamosa. El 95% de los cánceres cervicales y el 84% de los anales se asocian con el VPH, sobre todo 16 y 18.

Enfermedad de Peyronie.

Es una enfermedad devastadora física y psicológicamente que se manifiesta como una cicatriz fibrosa inelástica en la túnica albugínea que por definición es necesariamente extensible, ya que habitualmente debe ser “condescendiente” para permitir la erección. Pueden existir varias placas que se calcifican, pudiéndose palpar en el estado de flacidez peniana. Durante la erección se genera deformidad que incluye curvatura, o incluso un doblez tan acentuado del pene que semeja una bisagra que se dirige hacia el sitio en donde se palpa la placa, además hay estrechamiento, acortamiento del miembro viril y erecciones dolorosas. Hasta la fecha no se sabe con certeza que le ocasiona, pero se piensa que el trauma quizá por “excesos sexuales” genera una lesión que desencadena un mecanismo de reparación anormal, posiblemente determinada por una predisposición genética, y pareciera ser que existe cierta asociación con la contracción de Dupuytren. Realmente éste problema sigue siendo un gran dilema tanto en génesis como en el manejo.

El priapismo (L. priapismus = Gr. priapismos).

Se define como la erección peniana prolongada y persistente por más de cuatro horas, pero con un espectro que va desde menos de cuatro horas hasta varios meses, y claro no relacionada con el deseo sexual. Se trata de una *alteración fisiológica* de la erección que toma su nombre en honor a Príapo el dios griego de la fertilidad animal y vegetal, que se representaba en una forma humana con un enorme falo. También se ha descrito priapismo del clítoris. Los cuerpos cavernosos son las estructuras que habitualmente se ingurgitan, pero también hay tumescencia del cuerpo esponjoso. El dolor es un común denominador, aunque claro, no es el único criterio diagnóstico.

Dentro de las causas que le generan se incluyen discrasias hematológicas, condiciones neurológicas, enfermedades malignas no hematológicas, trauma, disfunción eréctil, exposición a fármacos, e incluso algunos factores idiopáticos; claro la interacción de estos es diferente en los niños de los adultos. Lógicamente, deben existir condiciones adversas como factores hematógenos o situaciones traumáticas del pene o periné que alteran la reología vascular del miembro viril. Actualmente se consideran varios mecanismos responsables del priapismo, relacionados con la etiología.

Se acepta que existe una congestión venosa con incremento en la viscosidad de la sangre, sobre todo en los casos de enfermedad de células falciformes u otras discrasias sanguíneas, asociándose también a alimentación parenteral, hemodiálisis, agregación plaquetaria inducida por heparina, o a lesiones malignas primaria o metastásicas.

En casos de trauma, lo más probable es que por las alteraciones estructurales de la circulación arterial del órgano, el mecanismo involucrado es un flujo arterial excesivo.

Actualmente además se acepta la existencia de factores desreguladores que no sólo actúan a nivel del pene, sino de otros incluso extrapenianos, que también intervienen en la erección incluyendo, niveles centrales y periféricos del sistema nervioso; el más socorrido en éste momento, entre los grupos de discusión, es la posible alteración de los mecanismos de transducción en el que interviene el óxido nítrico.

El priapismo genera alteraciones macro y microscópicas en el pene. El recurrente relacionado con la enfermedad de células falciformes origina tal mega falo, que su apariencia es groseramente distendida y deforme. El isquémico ocasiona necrosis tisular peniana, seguida en los estadios finales con tanta fibrosis, que se compromete la reactividad física del tejido eréctil y se pierde la elasticidad necesaria para la ingurgitación sanguínea fisiológica. Los factores metabólicos de hipoxia, acidosis y glucopenia alteran al músculo liso del cuerpo cavernoso, y con ello a la respuesta contráctil a los estímulos fisiológicos y farmacológicos.

El priapismo no isquémico, en él cual la sangre arterial entra a los cuerpos cavernosos, sin ningún control, generalmente se debe a la existencia de una fistula entre la arteria cavernosa y el tejido del mismo nombre, lo que permite el puenteo del lecho arterial helicoidal que normalmente sirve como una estructura de resistencia dentro del pene.

Todo lo anterior ha permitido clasificar al priapismo en isquémico y no isquémico. El *isquémico*, es veno-oclusivo o de bajo flujo y de manera muy característica tiene muy poco o prácticamente nulo flujo intracorporal, de tal manera que representa un verdadero síndrome de compartimiento, con los respectivos cambios metabólicos e incremento excesivo de la presión intracorporal; si se punciona se obtiene sangre oscura con un Po₂ de menos de 30 mm Hg, Pco₂ mayor de 60 mm Hg y pH de menos de 7.25. El segundo, *no isquémico*, llamado arterial o de alto flujo, tiene como ya se dijo una gran afluencia de sangre oxigenada, siempre en movimiento dentro de los cuerpos cavernosos y lógicamente no se trata de un problema de compartimiento. Si se punciona se encuentra sangre roja, rutilante,

con Po₂ de más de 90 mm Hg, Pco₂ de menos de 40 mm Hg y pH de 7.40, es decir igual a la sangre arterial normal. Desde el punto de vista práctico, el isquémico requiere de manejo urgente y el arterial no. Los estudios con US doppler son muy útiles para el estudio de estos casos.

Neoplasias del pene (NPe)

Pueden ser benignas y malignas, y en general tienden a ser poco frecuentes.

Las *benignas* son por demás variadas; ya se describieron los papilomas que son bastante comunes. También se encuentran pólipos fibroepiteliales, cisto adenomas (hidrocistoma apocrino), hemangiomas epiteloideos y verrugosos, hemangioendoteliomas epiteloideos, schwannomas, siringomas, tumores de células granulares y algunos menos frecuentes.

Las *NPe malignas*, pueden ser primarias o secundarias.

Entre las *primarias malignas*, el más frecuente es el carcinoma proveniente de células escamosas epiteliales, incluyéndose los carcinomas "*in situ*" (sólo confinado al epitelio sin infiltración de la dermis) y los invasores. Se trata de neoplasias poco frecuentes, que afectan más comúnmente a sujetos en la sexta década de la vida, siendo la primera manifestación en muchos de ellos, una ulceración distal en el pene, a menudo infectada, por lo que ésta exuda un material mal oliente; en ocasiones llega a existir autoamputación, su crecimiento, por lo menos de inicio es lento.

Vale la pena mencionar que la circuncisión (L. *circumcisio* = corte alrededor) neonatal se ha considerado por algunos grupos, como de efecto protector contra las ETS y el cáncer del pene; existen muchos artículos que tratan de resaltar ese hecho, pero en la realidad, no hay que hacer mucho caso a ello, ya que eso tiende a ser más una justificación que una indicación médica racional o científica. Por ello, cuando el médico tratante vea una lesión peniana, en un paciente con o sin circuncisión, que no cicatriza rápidamente le debe hacer la biopsia, sobre todo si existe el antecedente de alguna infección por VPH.

El *cáncer "in situ"* también se conoce con los nombres de eritroplasia de Queyrat (1856-1933) y enfermedad de Bowen, los que deben considerarse como sinónimos, ya que en realidad, sólo son aspectos diferentes del mismo problema, por lo que se ambas se definen como *neoplasias intraepiteliales del pene (NPeIE)*.

La *papulomatosis bowenoide* es una patología que ha generado controversia, y se debe clasificar como una entidad diferente, dada sus características clínicas típicas, con sus papulas verrugoides múltiples (o única) café-rojizas, debido a que tienen menor frecuencia de degeneración a cáncer y el pronóstico es mejor; por ello se le ha considerado como un tipo de displasia cutánea, muy semejante a las queratosis actínicas o a las displasias cervicales, las cuales pueden o no evolucionar a cáncer *in situ* o invasor. Se ha descrito la coexistencia de las tres condiciones.

Un asunto que se acepta con cierta lógica como predisponente a cáncer del pene, es la irritación crónica y la falta de aseo. Igualmente, no es de extrañar que también se dé en sujetos portadores de SIDA o trasplantados, ya que en ambos grupos, existen en general un 38% de incremento en el riesgo de desarrollar todo

tipo de neoplasia maligna. También al tabaquismo se le considera como un factor de riesgo.

La progresión de cáncer in situ (eritroplasia de Queyrat 10%-33%, y enfermedad de Bowen 3%-6%), hacia la dermis, ocasiona metástasis loco regionales a los ganglios linfáticos en entre el 20% y el 37% de los pacientes.

El *cáncer invasor* puede mostrarse como papilar o plano. Hasta en el 48% de los casos las lesiones se encuentran en la mucosa del glande, pero pueden crecer en cualquier otro sitio, incluyendo al prepucio (21%), el surco (6%), y la piel del cuerpo (2%). La progresión es rápida aunque la albugínea parece detener momentáneamente la invasión a los cuerpos cavernosos. Da metástasis a los ganglios inguinales superficiales y profundos de donde progresa hacia los regionales de la pelvis, lo que cuando sucede ensombrece el pronóstico ya que la sobrevida en esos casos a más de 5 años es de menos del 5%. Dado que puede cruzar la línea media, no es raro que se afecten los dos lados. Sus metástasis a distancia aparecen en el pulmón y el hígado y en menor proporción a huesos, piel, corazón, tiroides y tardíamente en las suprarrenales.

Otros tumores malignos primarios del pene son adenocarcinoma, linfoma, melanoma, carcinoma apocrino y otros mesenquimatosos, entre los que se incluyen el sarcoma de Kaposi y el leiomioma.

Las *neoplasias penianas secundarias* son raras pero siempre se deben considerar en todos los pacientes con lesiones del pene o priapismo, claro en el contexto de una lesión primaria. Las metástasis al pene habitualmente afectan a la columna o al glande, existiendo en este último también compromiso del prepucio; los depósitos prepuciales aislados, son excepcionales.

La mayoría de las metástasis están asociadas a la enfermedad primaria diseminada, por lo que el pronóstico habitualmente es malo. El 75% de ellas provienen de los órganos vecinos del pene, es decir los genitourinarios intrapélvicos siendo el más común el prostático seguido del vesical, también proceden de riñón y testículos; el 13% lo hacen del recto sigmoides además del colon; de vez en vez se describen casos aislados provenientes de primarios en el aparato digestivo alto, pulmón, piel y hueso.

Sorprende el por qué los implantes secundarios, son tan ocasionales, ya que además de que el pene tiene mucha irrigación arterial, se considera como un órgano terminal.

Es posible que la explicación a ello resida en el hecho de que por él flujo sanguíneo retrógrado, a través de las venas penianas ya existe una importante comunicación entre el sistema venoso de pene y los plexos venosos que drenan a las vísceras pélvicas, lo que podría ser una vía de fácil acceso para las células malignas. Éste mecanismo explicaría porque la mayoría proviene de la próstata, vejiga y recto sigmoides, y él porque las siembras “prefieren” a los cuerpos cavernosos y al glande. Sin duda el flujo retrógrado se da con la tos, estornudo o al pujar. Una cosa similar sucede con el drenaje linfático ya que los de la próstata y el recto se vacían en los ilíacos externos, al igual que los rectales después de pasar por la región perineal, lo que hace muy probable que ésta sea la ruta que siguen los émbolos neoplásicos que van hacia la piel peniana. La vía arterial debe ser rara, ya que casi

no existen siembras de primarios sarcomatosos. Obviamente, también pueden ser el resultado de la extensión directa de algunos tumores, por demás agresivos, de la próstata o la vejiga.

La mayoría de las veces se presentan como una masa dura, sin olvidar al priapismo que llega a ser un dato cardinal hasta en él 40% de los casos, y que seguramente se debe a la oclusión de las venas o es secundario a trombosis por infiltración de células tumorales de los espacios cavernosos. El 65% de estas neoplasias comprometen a ambos cuerpos cavernosos, solo 15% son unilaterales, el 10% son del glande aunque suelen ser sincrónicas con otras en los cuerpos.

El clítoris.

Se considera que se trata de un homólogo embrionario del pene, pero evidentemente entre ambos existe una marcada diferencia incluyendo la ausencia, en el clítoris, de la capa subalbugínea que se localiza entre el tejido eréctil y la albugínea. La falta del plexo venoso en el clítoris sugiere que durante la excitación sexual éste simplemente se pone tumescente, no rígido. Generalmente mide de 1cm a 1.5 cm y tiene un ancho de 0.5 cm cuando no hay excitación. Cuando existe gran estimulación androgénica, la columna suele crecer bastante, lo que también le ocurre, aunque en menor proporción a la uretra; además puede generarse fusión labial.

Existen otras causas de *clitoromegalia*, entre las que se incluyen quistes del clítoris de diversos orígenes, y algunos tumores sólidos entre los que se encuentran neurofibromas, hemangiomas, angio queratomas, melanoma maligno, adenocarcinoma y leiomiomas, los que afortunadamente son poco frecuentes. En todos los casos de clitoromegalia, habrá que descartar de entrada, los problemas de origen hormonal.

La *fimosis del prepucio del clítoris*, se detecta cuando no es posible visualizar su glande; es total si no se logra retraer en absoluto y parcial si se descubre algo. Se trata de una alteración problemática, ya que se puede acumular esmegma en el espacio entre el prepucio y el clítoris, lo que llega a ocasionar un pseudo quiste “esmegmático”, además de que se puede inflamarse o infectarse, generando balanitis ocasionada ya sea por bacterias u hongos. La fimosis del prepucio llega a ocasionar pérdida de la sensibilidad, provocando anorgasmia secundaria. Igualmente, algunas mujeres con éste problema, se quejan del trauma psicológico que les genera el hecho de tener una anatomía vulvar alterada y por percibir una disminución en su sexualidad o feminidad.

En ocasiones se detecta *priapismo clitoridiano*, en el cual la ingurgitación del órgano se llega a hacer dolorosa. No se ha podido explicar su fisiopatología, pero se atribuye a alteraciones en la hemodinámica local lo que lleva a modificaciones del drenaje venoso y linfático, quizá relacionados con algunos de los medicamentos que alteran el flujo sanguíneo, y en otras ocasiones a enfermedades de grandes y pequeños vasos. Entre los medicamentos se encuentran los bloqueadores alfa que ocasiona relajación del músculo liso y estasis venosa del cuerpo cavernoso, así como algunos psicotrópicos. También se le ha relacionado con carcinomas de células transicionales que bloquean el drenaje venoso y linfático, y al igual, pero

en menor proporción que en el varón, a la anemia de células falciformes y lesiones medulares. Puede durar minutos o días.

A diferencia de lo que sucede en el priapismo masculino, en el femenino, lo que se altera es la circulación de los cuerpos cavernosos con aumento de la presión intracavernosa; la disminución en el drenaje venoso ocasiona el aumento del volumen y la presión corporal, pero sin que el flujo arterial influya en el asunto.

Se han reportado *torniquetes por cabello* en el clítoris. Como en cualquier otro apéndice, con ello se disminuye el drenaje venoso y linfático, y de no atenderse puede ocasionar necrosis del mismo. De inicio sólo existe eritema y edema, pero el dolor es intenso que en ocasiones desorienta al médico tratante. Se resuelve retirando el o los cabellos responsables.

Actualmente se ha hecho muy popular la colocación por punción de anillos en diversas partes del cuerpo, incluyendo el pene y el clítoris. En algunas ocasiones, las mujeres portadoras de uno de estos artefactos, o incluso años después de habérselo retirado, al igual que las féminas que refieren traumatismos loco regionales, sobre todo asociados al parto vaginal, o a los nervios iliohipogástrico o ilioinguinal., refieren dolor en el clítoris, lo que tampoco es inusual después de un sentón. La mayoría de las veces se debe a neuropatía postraumática.

El escroto y su contenido.

Si bien es cierto que se emplea el término de escroto para describir una unidad anatómica, realmente el vocablo se refiere a la piel, que de hecho contiene *dos sacos dartoicos* independientes separados entre sí por un tabique constituido por los dos dartos y una capa conjuntiva que les une, de ahí el término más correcto de “bolsas escrotales”. Obviamente la patología del contenido puede darse de manera individual. De hecho las capas que constituyen a esta “talega”, no están relacionadas embriológicamente con el contenido. Precisamente el diagnóstico diferencial de muchos de los padecimientos, tiene que hacerse en relación a la ubicación de las lesiones, sobre todo en lo relacionado a las tumoraciones. Para hacerlo en orden, en éste apartado se describirán de inicio, las patologías que afectan a cada una de las tunicas para terminar con su contenido, a entender el testículo, epidídimo y conducto deferente.

Patología de la piel del escroto.

Las *lesiones cutáneas* del escroto pueden ser similares a las de cualquier otra parte de esta cubierta vital, y claro también las hay benignas y malignas.

Enfermedades benignas de la piel del escroto.

No es rara la presencia de *quistes sebáceos*, sobre todo en los adultos, y habitualmente se presentan como una o varias masas indoloras. De infectarse se vuelven dolorosas y la zona se torna eritematosa; la exploración cuidadosa debe permitir diferenciarles de aquellas que se encuentran en el testículo o el cordón espermático. También se encuentran quistes *epidermoides*, de *inclusión* y algunos *dermoides* en el rafe.

La *calcinosis* es una patología benigna rara de la dermis de la piel escrotal, que se caracteriza por la presencia, de múltiples nódulos calcificados. Hasta el momento se sigue discutiendo si son o no el resultado de la calcificación distrófica de los músculos dartos Tampoco está claro si se debe a la inflamación de quistes epidérmicos en la que participan células mono nucleares; si son una respuesta granulomatosa a cuerpo extraño en la cual se reabsorbió la pared, o bien si provienen de quistes ecrinos. Se presenta por primera vez en diferentes edades, habiéndose reportado casos de inicio entre los 9 y los 85 años. La mayoría son asintomáticos. Se pueden confundir con otras lesiones que cursan con calcificaciones como teratomas, gonadoblastomas y tumores de células de Leydig, los que llegan a presentar calcificaciones e incluso puntos de osificación. Sin embargo si se tiene en mente ésta patología, el diagnóstico la mayoría de las veces es relativamente simple.

Los *lipomas* del escroto habitualmente se originan en el cordón espermático, pero ocasionalmente lo hacen en la grasa subcutánea. Por ello se clasifican de acuerdo al sitio en donde se originan, ya que puede ser el tejido subcutáneo posterior al cordón espermático de donde tienden a dirigirse hacia el escroto; los de la túnica vaginal y el cordón que se generan de la grasa dentro o por fuera del cordón, y claro los primarios, que son poco frecuentes y se originan en la túnica “dartiana”. Algunos de estos pueden estar a la altura del rafe escrotal, justo por debajo del pene, los que de ser grandes y congénitos, suelen hacer que el clínico llegue a pensar en difalia.

La *esparganosis* es una infección ocasionada por pleroceroide (Gr. *plērōun* = completar + *kerkos* = cola) *Spirometra* spp. Habitualmente compromete a los tejidos subcutáneos incluyendo a los genitales, en donde se forman nódulos. Se le encuentra en muchas partes del mundo aunque podría ser más común en Asia oriental. Se han descrito también casos oculares, en el CNC, auriculares, pulmonares, mamarios, intraóseos e intraperitoneales. Igualmente se le ha descrito *en* los testículos, el cordón espermático y dentro de hidroceles. La mayoría de los pacientes tienen el antecedente de beber agua no purificada y/o comer carne cruda de víbora y/o rana, e incluso sólo haberla empleado como cataplasmas. Afecta más a hombres que a mujeres (5:1), seguramente porque existe la creencia que las carnes mencionadas aumentan la fuerza y el desempeño. En el escroto, se palpa un nódulo más o menos grande que puede llegar a ser de 10 x 0.5 x 0.5 cm, el cual por medio del US demuestra una lesión alargada con diferentes ecos semejando una vía de tranvía, llegándose en ocasiones a distinguir incluso los movimientos del gusano, lo que es muy típico en las esparganosis músculo cutáneas. También se identifica eosinofilia y la prueba de ELISA tiene especificidad y sensibilidad de 95.6%. Se manejan quirúrgicamente, él praziquantel no es muy útil. Histológicamente se aprecia al parásito rodeado por tejido de granulación.

La *dirofilariasis* es una enfermedad parasitaria que ocasionalmente se presenta como una zoonosis en los humanos, a los que se transmite la microfilaria por diferentes insectos, aunque la mayoría son mosquitos. Existen dos tipos de *Dirofilaria* una llamada *mmitis* que ocasiona lesiones pulmonares y otra *repens* que genera nódulos subcutáneos. Se transmiten por la picadura de los mosquitos *Aedes*,

Culex y *Anopheles* spp. Los gusanos adultos llegan a ser desde 5 hasta 15 cm de largo con un diámetro de 0.5 mm. Se suelen encontrar lesiones subconjuntivales y claro en el escroto. El diagnóstico se hace por medio de la demostración histológica del parásito. Rara vez existe eosinofilia.

La *sarcoidosis*, es una enfermedad inflamatoria granulomatosa, que rara vez llega presentarse como un aumento de volumen del escroto o como una masa en el mismo, incluso en raras ocasiones es la única lesión de ésta enfermedad sistémica. La biopsia permite identificar un infiltrado linfoplasmático de la piel que se encuentra engrosada y edematosa, llegándose a asociar a granulomas no caseosos en los ganglios linfáticos.

La *elefantiasis* del escroto, también conocida como linfedema escrotal masivo, puede ser ocasionada por obstrucción, aplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos de este saco.

En África y la India, habitualmente se debe a una infección adquirida, como sería el linfogranuloma venéreo o la filariasis ocasionada por *Wuchereria bancrofti*, que rara vez se encuentra fuera de esas zonas. También suele ser consecuencia de la radioterapia, linfadenopatía y neoplasias. La variedad congénita, o primaria, es muy rara. El edema habitualmente se inicia en la adolescencia, generando lo que se llama la elefantiasis hereditaria del tipo Meige (1866-1940), la que también es conocida como enfermedad de Milroy (1855-1942), en la cual él linfedema se debe a la malformación de los vasos linfáticos. Además, se han descrito algunos casos atribuidos a hidradenitis supurativa o relacionados con liquen escleroso y atrófico. Otras causas suelen ser infecciones, neoplasias e inflamación crónica.

El escroto llega a ser tan grande, que alcanza las rodillas e incapacita a los pacientes; algunas piezas quirúrgicas han llegado a pesar más de ¡13 kg! Como es de suponer en estas circunstancias, es casi imposible identificar el pene ya no se diga palpar los testículos o los deferentes. La uretra es un mero orificio en el fondo de un profundo pozo cutáneo, que se localiza en la superficie anterior de la masa escrotal.

El *edema escrotal idiopático*, ocasiona aumento del volumen escrotal en pacientes menores de 10 años. Habitualmente se encuentra dolor moderado de la zona, hinchazón y eritema. El contenido de la bolsa se puede palpar y está normal. Semeja a una celulitis moderada o al piquete de un insecto. La piel está íntegra. Por medio del US, la pared se encuentra hipoecoica con tabiques ecogénicos y se detecta hiperemia mural. Habitualmente se resuelve de manera espontánea.

Cualquier *vasculitis* puede afectar al escroto, pero en los menores la causa más frecuente es la púrpura de Henoch-Schönlein que es una vasculitis de pequeños vasos la que afecta a muchos órganos sobre todo, además de la piel, al aparato gastro intestinal, los riñones y las articulaciones. El escroto se ve afectado entre el 15% y el 38% de los casos, e incluso muchas veces es su primer manifestación. Los testículos están normales, sin embargo los epidídimos pueden estar crecidos, y a menudo además del engrosamiento de la piel escrotal, se detecta hidrocele reactiva.

Los *hematomas del escroto*, habitualmente se caracterizan por ser áreas focalizadas y bien limitadas que tienen por US una mayor ecogenicidad de la

piel escrotal, la que presenta una masa dolorosa y tensa. El resto del contenido de la bolsa es normal. Obviamente son relativamente frecuentes y es conveniente efectuar el US, ya que existen algunos casos de ruptura testicular que pueden pasar desapercibidos a la exploración clínica inicial.

La *vasculitis gangrenosa juvenil*, es una forma “peculiar” y rara de gangrena de la cubierta de la bolsa, que habitualmente afecta a pacientes jóvenes, los que en su mayoría tienen el antecedente de haber sufrido una infección de las vías respiratorias altas. El daño cutáneo se caracteriza por la presencia de lesiones ulcerosas de aparición súbita, muy bien delimitadas y separadas entre sí por piel sana, con un diámetro de entre 0.5 a 1.5 cm cubiertas con costras adheridas, pero limitadas únicamente a la cubierta sin compromiso testicular. Habitualmente el paciente refiere dolor moderado y sensación de quemadura en el escroto. La biopsia muestra necrosis de la epidermis y un infiltrado inflamatorio denso compuesto primariamente por neutrófilos, que se extiende por toda la dermis mostrando una distribución perivascular. También, se nota necrosis fibrinoide de vasos pequeños, con extravasación de eritrocitos. Es muy semejante a las lesiones del *pioderma gangrenoso*.

Precisamente, el *pioderma gangrenoso* en su variedad ulcerativa presenta lesiones habitualmente solitarias que se inician como una pústula pequeña, a menudo perifolicular, la que se expande rápidamente para generar úlceras con bordes irregulares, pobremente definidas y dolorosas, las que en los niños también se ubican en las áreas genitales, incluyendo además del escroto al pene. Con frecuencia se forman cicatrices.

La *gangrena de Fournier* es una fascitis necrosante del pene y el escroto, constituyendo una emergencia quirúrgica con una mortalidad del 20%. Actualmente se le asocia mayoritariamente a enfermedades anorectales, aunque Jean Fournier les consideró idiopáticas en el 95% de sus casos. El manejo debe ser inmediato a base de la desbridación de todo el tejido necrótico.

En pacientes oncológicos, se han descrito algunas lesiones necróticas de la cara anterior del escroto asociadas a la administración de quimioperfusión intraperitoneal hipertérmica para el tratamiento de carcinomatosis diseminada, sin que se pueda explicar el mecanismo por el que se presentan, aunque se ha pensado que podría deberse a la persistencia de un proceso vaginal que permite su paso hacia la bolsa escrotal, aunque desde luego ello no explica porque sólo se afecta alguna zona. También se ha pensado que el problema, podría ser resultado del goteo inadvertido de la solución directamente sobre la piel. Sea lo que fuere, se deben atender con extirpación inmediata.

También se han asociado algunas úlceras escrotales con la administración del ácido transretinoico, para el tratamiento de pacientes con leucemia aguda pro mielocítica, localizándose en mujeres en la vulva. En general responden bien a la administración de cortico esteroides, pero algunos casos evolucionan hacia fascitis necrosante.

Enfermedades malignas de la piel del escroto.

Precisamente la asociación que realizó Percival Pott sobre la presencia por demás frecuente de una úlcera maligna en el escroto de los deshollinadores de

las chimeneas, que estaban en contacto crónico con el alquitrán de hulla, lo que seguramente se acentuaba porque se bañaban de vez en cuando, dio origen al concepto de las enfermedades laborales. Actualmente esa lesión se ha convertido en una neoplasia sólida bastante rara, habiéndose eliminado casi del todo, únicamente con la mejoría en las condiciones de trabajo, el empleo de protección industrial y claro una ducha al término de la jornada laboral.

El más común sigue siendo el carcinoma de células escamosas (32%), otros son la enfermedad de Paget extramamaria (21%), carcinoma de células basales (18%), sarcoma (18%) y melanoma (3%). Algunos misceláneos constituyen el 7% faltante entre los que se incluyen linfoma de células T. En pacientes con SIDA puede aparecer sarcoma de Kaposi. Varios estudios han establecido la relación entre cáncer del escroto y VPH, otros más se han asociado a radiación UVA para el manejo de soriasis.

La *enfermedad extramamaria de Paget* (EEMP) es una neoplasia de origen epidérmico rara, que crece en áreas con glándulas apocrinas incluyendo al escroto, vulva, región perianal, pene y axila. Representa una variante de adenocarcinoma intraepitelial que clínicamente se parece mucho a la dermatitis eczematosa y se le asocia lesiones malignas en los anexos cutáneos o de órganos internos. Se considera que entre el 10% y el 20% de los casos cursan sincrónicos o metacrónicos con tumores mamarios, ginecológicos, urológicos o gastrointestinales. Por ello algunos autores señalan que se le debe considerar como un “*marcador cutáneo de malignidad*”. Habitualmente ésta se relaciona con las neoplasias de los órganos vecinos a la localización cutánea de la enfermedad, así los de la región perineal se enlazan a adenocarcinomas del tubo digestivo y los del pene a los cánceres genito urinarios, aunque esto no es una regla absoluta, habiéndose descrito casos de EEMP escrotales con tumores gástricos sincrónicos.

También existen metástasis a la piel de la bolsa, originándose de primarios gastro intestinales. Algunos tumores testiculares le invaden, aunque esto es poco frecuente ya que la albugínea actúa como una barrera de contención, claro si su integridad se viola, como podría suceder con una toma de biopsia, en cuyo caso, no es raro el implante en la superficie cutánea del escroto o en la incisión quirúrgica. Estas lesiones la mayoría de las veces son fungoides y se infectan con facilidad, también se llegan a presentar como gangrena. Asimismo, pueden encontrarse, aunque solo rara vez, implantes de tumores de células transicionales provenientes de primarios vesicales.

La túnica vaginal.

El *hidrocele* (Gr. saco de agua), es una colección de líquido ya sea en la túnica vaginal o en un proceso vaginal persistente.

Durante el desarrollo fetal, el proceso vaginal testicular forma una extensión del peritoneo descendiendo hasta el escroto, en donde rodea al testículo. Una vez que éste testículo ha descendido, la túnica vaginal del mismo se aísla del proceso vaginal testicular.

A partir de ésta descripción, se puede inferir que existen varias posibilidades anatómicas para que se genere un hidrocele. La primera es que se dé en la vaginal,

sin ninguna comunicación con el peritoneo. La segunda es que se genere en la vaginal pero que persista una prolongación a lo largo del cordón que termine en un fondo de saco ciego en la vecindad del anillo inguinal profundo, pero igualmente sin comunicación con el abdomen, ésta variedad es frecuente en los niños. En la tercera todo el trayecto queda abierto, existiendo una *comunicación ininterrumpida* con la cavidad peritoneal, la que si bien se encuentra al nacimiento siendo estrecha y sin hernia, desaparece con cierta rapidez; precisamente por ello su persistencia se ocasiona el hidrocele congénito y explica por ejemplo porque puede existir un hidrocele meconial. La cuarta posibilidad es que quede como un saco enquistado en él cordón, sin comunicación ni al abdomen ni con la vaginal testicular.

El acúmulo del líquido se puede deber al exceso de producción de líquido, a falla en la reabsorción, a la alteración en el drenaje linfático del contenido de las bolsas, y por último a la existencia de una hernia congénita que comunique con la cavidad peritoneal. De ello se desprende que pueden ser primarios o idiopáticos (los más) o secundarios.

Estas colecciones de líquido son relativamente comunes en recién nacidos, pero con mucha frecuencia desaparecen durante el primer año y medio de vida (85%). Sin embargo puede aparecer a cualquier edad como un crecimiento escrotal indoloro, habitualmente unilateral que suele ser de aparición aguda o ir creciendo lentamente.

El hidrocele de la túnica vaginal suele enmascarar al testículo de tal manera que éste no se palpe, en contrario al del proceso vaginal persistente que permite su palpación ya que se encuentra por arriba de la gónada a lo largo del cordón espermático. Un dato clínico muy característico es la transluminación positiva para lo que se necesita una buena lámpara.

La persistencia de un proceso vaginal también puede dar paso a una hernia inguinal a cualquier edad, ya que sigue el trayecto de dicho proceso a través del anillo inguinal interno hacia el escroto.

Existe una rara variedad del hidrocele llamada *abdomino-genital* (0.17%) cuya etiología no es muy clara. La teoría más popular, lo explica como la extensión de la colección escrotal hacia el abdomen, que se va acentuando al ir aumentando la presión dentro de la bolsa. Otros señalan lo contrario, es decir que resulta de una extensión hacia abajo que se comporta como un verdadero “prolapso” de líquido abdominal, que se dirige hacia el escroto a través del proceso vaginal a lo largo del conducto inguinal, en él que hay una zona estrecha a la altura del anillo inguinal, que actúa como una válvula en un solo sentido facilitando el paso del líquido hacia el escroto, pero no en sentido contrario. Independientemente de su causa, el resultado es una colección bilobulada con un componente abdominal y otro escrotal. Lógicamente, dado el ambiente de baja presión de la cavidad peritoneal, en el abdomen se puede expandir con gran facilidad. Como un dato típico, al comprimirse la tumoración abdominal crece la testicular.

El efecto de masa del componente abdominal de este hidrocele, puede resultar en compresión de algunas estructuras adyacentes lo que puede ocasionar hidro nefrosis y edema de la extremidad inferior. Se han descrito algunos casos de su asociación con ectopia testicular cruzada.

También se han reportado en la literatura, lesiones quísticas como el *cistoadenoma mucinoso*, con un gran componente abdominal y otro escrotal.

Habitualmente el *contenido* de los hidroceles es citrino, y como muchas colecciones serosas no coagula, lo que si sucede si se pone en contacto con una gota sangre. La cantidad del líquido, es variable, pudiendo llegar a proporciones impresionantes; sólo imagínese que para que se catalogue como gigante debe tener ¡más de 1,000 ml! y se han descrito algunos con más de 3,000 ml. En estos, que son de larga duración (al igual que otros de menor tamaño), se suelen presentar calcificaciones del saco, hematocele, necrosis de la piel, septicemia y hasta la formación de cálculos; en ocasiones se identifican acúmulos de fibrina y parásitos (esparganosis).

La *filariasis linfática* genera episodios repetidos de epidídimo-orquitis que ocasionan hidrocele. Al paso de los años, desaparece la hinchazón testicular pero la túnica se va engrosando y él hidrocele sigue creciendo; la superficie de la vaginal se llega a calcificar precisamente por depósitos de calcio y colesterol. En las zonas endémicas es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre él hidrocele idiopático y el secundario debido a la filaria, en el cual también se ocasiona linfedema, alteraciones del escroto, quiluria, eosinofilia pulmonar tropical, adenopatía, hematuria y manifestaciones locales o sistémicas de acuerdo a la ubicación de los gusanos. Actualmente, hay un programa global que tiene como objeto fundamental interrumpir la transmisión del parásito, y dar atención a los que sufren las devastadoras consecuencias clínicas del problema.

Con alguna frecuencia el manejo inicial es la evacuación con aspiración. Esto nunca debe hacerse sin tener la plena seguridad de que no se trata de una hernia; la punción inadvertida de ello puede terminar en septicemia y la muerte del enfermo.

Otras variedades de colecciones “hídricas” escrotales, reciben su nombre de acuerdo a las características del contenido.

El *hidrocele meconial*, obviamente tiene meconio y refleja la existencia de una perforación intestinal in utero, que si bien puede ser fatal, también podría sellarse por si misma antes del nacimiento. Se palpa la masa blanduzca en el neonato pero dado que desencadena una gran reacción a cuerpo extraño se producen muchas adherencias y se empieza a endurecer y calcificar dentro del escroto a partir del cuarto día, terminando por endurecerse. Macroscópicamente, se aprecia como una masa de material mixoide con perlas calcificadas, originadas por la calcificación de los remanentes de las células escamosas de los pelos del lanugo. A pesar de que son muy raras, en ocasiones se piensa que la masa debe a un tumor maligno del escroto. El estudio histopatológico muestra tejido fibroso con calcificaciones en los restos de queratina. La periorquitis es severa.

El *hidrocele pancreático*, es una complicación relativamente rara de la pancreatitis aguda, y se puede confundir con torsión testicular. Se recomienda que en cualquier enfermo con pancreatitis aguda que se queje de dolor testicular, se efectúe US y de encontrarse alguna evidencia de ascitis pancreática que se extienda hacia el escroto, habrá que considerar la necesidad de tratamiento quirúrgico ya que se puede presentar necrosis testicular o del escroto, infección, e incluso autodigestión de la zona.

El *hidrocele reumatoide*, se genera por el compromiso de la túnica vaginal por esta enfermedad autoinmune la que en general afecta predominantemente a la sinovial articular, aunque también existen algunas manifestaciones extraarticulares de la inflamación reumatoide ya sea nodular o no nodular, en el tabique nasal, laringe, traquea, árbol pulmonar, pericardio, intraespinal y válvulas mitral y aórtica. La presencia de nódulos en la túnica vaginal no es tan frecuente, pero cuando lo hace genera hidrocele con la característica clínica ocasionada por que el gran engrosamiento de la túnica, que no permite la palpación del testículo a pesar de que por US se aprecie como normal. Se encuentran depósitos nodulares café adheridos a la vaginal, los cuales son de tejido vascular fibroso con focos de necrobiosis, rodeados por una palizada de macrófagos.

El *hematocele*, es una colección compleja dentro de la túnica vaginal, habitualmente originada por hemorragia extratesticular o intratesticular ocasionado por trauma, aunque en ocasiones es complicación de la punción evacuadora del hidrocele. Ocasionalmente se debe a tumor testicular. De no atenderse, se coagula y puede calcificarse. Actualmente, mediante US se le puede identificar en las etapas agudas como una colección ecogénica con algunos tabiques internos; cuando es crónico, los septos se aprecian engrosados y además de la pared gruesa se detectan calcificaciones.

Los *mesoteliomas* de la región para testicular se presentan como tumores sin datos específicos, pero se ha considerado que ciertos hidroceles, sobre todo los de larga evolución, son un factor predisponente. Por medio del US, se detectan unas hojas pegadas a la pared del escroto de tejido con ecogenicidad mixta, pero también se llegan a encontrar masas nodulares múltiples con ecogenicidad aumentada. También puede existir engrosamiento focal de la vaginal con nódulos, o masas lobuladas que ocupan la cabeza del epidídimo por lo que se confunden con tumores del mismo. En la mayoría de los casos reportados en la literatura, no existe el antecedente de exposición a asbestos.

El plexo pampiniforme.

El *drenaje venoso* del escroto, empieza en las múltiples venas escrotales que convergen hacia el plexo pampiniforme. Estas vías de desagüe ascienden paralelas a las estructuras del cordón espermático, para finalmente formar una sola vena testicular o gonadal de cada testículo, para que ya en el retroperitoneo, la derecha drene oblicuamente en la cava inferior, y la izquierda lo haga de manera perpendicular en la vena renal izquierda.

Los *varicoceles* (L. *varix* = vena varicosa + Gr. *koilia* = cavidad, saco), resultan de la dilatación ectásica y tortuosa del plexo pampiniforme del cordón espermático y como tales deben considerarse como masas paratesticulares. Son bastante comunes, hasta el 15% de los adolescentes lo padecen habitualmente de lado izquierdo y más rara vez de ambos lados (30%). Se piensa que se ocasionan por el incremento de la presión venosa retrógrada dentro del sistema pampiniforme, generado por reversión del flujo ocasionada por una válvula insuficiente de la vena espermática, lo que se puede acentuar por el aumento de la presión abdominal. Se piensa que la preferencia por el lado izquierdo está relacionada con el origen

embriológico distinto de las venas gonadales; lo cierto es que se sabe poco de su etiología. Habitualmente se les describe como *una bolsa de lombrices* que desaparece cuando el paciente se acuesta. Se les clasifica como grado uno cuando el problema sólo se detecta mediante la maniobra de Valsalva, grado dos cuando no se ve pero se palpa sin necesidad del incremento forzado de la presión abdominal, y grado tres cuando no solo se palpa sino que se ven “las lombrices” venosas a través de la piel escrotal.

Desde el punto de vista etiológico, se consideran como idiopáticos aquellos en los cuales no se pueda explicar su causa, y secundarios aquellos en los que el aumento de la presión en el plexo pampiniforme se puede deber a hidronefrosis, cirrosis, o a masas intra o retroperitoneales. Esto último es por demás importante, ya que de detectarse varicocele que no se descomprime en un sujeto mayor, independientemente de que sea derecho o izquierdo, se debe descartar posibilidad de un problema por demás serio. Algunos autores, señalan la probabilidad de que en pacientes con constipación crónica, muchos de ellos sean secundarios a la dilatación del sigmoides y del colon transversal.

La expansión de las venas intratesticulares, sobre todo de las subcapsulares, se ha denominado *varicocele intratesticular*. La mayoría se relacionan con varicoceles ipsilaterales, lo que sugiere una misma patogénesis. Algunas veces estos varicoceles son redondos u ovals y pueden confundirse con lesiones focales como son las neoplasias quísticas. El Doppler a color permite el diagnóstico preciso.

De encontrarse un varicocele **derecho** o en un niño prepúber, hay que pensar en una masa abdominal o retroperitoneal.

En los adultos, se ha considerado como una causa de infertilidad, aunque ello no está del todo establecido. Los estudios disponibles para el análisis de la pareja no fértil, actualmente permiten diagnósticos muy finos de diversos problemas.

Ocasionalmente se ha descrito trombosis de la vena espermática interna y del plexo pampiniforme.

El conducto deferente.

A pesar de que el abordaje quirúrgico del conducto deferente para efectuar la vasectomía es la intervención urológica más común, poco se comunica sobre sus enfermedades.

La *calcificación* del conducto es una manifestación patológica que habitualmente se asocia a un problema crónico degenerativo como la diabetes mellitus, aunque también tiene que ver con el mero envejecimiento. La mayor parte de las veces es bilateral y simétrica. Cuando éstas son irregulares y asimétricas, se debe pensar en una etiología infecciosa, entre las que se encuentra tuberculosis, gonorrea, sífilis y esquistosomiasis. También se han descrito casos de la propagación de procesos infecciosos del epidídimo, en los cuales por medio de la TAC se llega a demostrar el engrosamiento de su pared y desechos en su luz.

En 1943 se propuso el calificativo de *conductitis (vasitis) nodosa* para describir un problema benigno, caracterizado por la múltiples nódulos del conducto deferente los que microscópicamente corresponden a la proliferación periductal de túbulos cubiertos con epitelio columnar alto separados por músculo liso, e inflamación del

estroma además de la identificación de algunas estructuras que semejan glándulas en la pared, encontrándose un parecido a la salpingitis isquémica nodosa. En algunos casos, la atipia epitelial, sumada a la actividad mitótica e invasión neural o vascular por estos túbulos, puede semejar carcinoma. Se le ha detectado en algunos casos de infertilidad primaria, cistis severa y después de hernio plastia inguinal y prostatectomía. También, es un hallazgo rutinario en los segmentos de los deferentes que se envían a estudio histopatológico después de procedimientos para la recanalización de los conductos sometidos previamente a vasectomía. Se piensa que se trata de una reacción a la extravasación del fluido espermático hacia el intersticio del conducto. Con mucha frecuencia coinciden, además de anomalías en la invasión del conducto, metaplasia mucinosa en los ductulos y granulomas de esperma,

Los *granulomas de esperma* se presentan como una masa adyacente al deferente o al epidídimo. Suelen ser de menos de 1 cm, pero la mayoría son sintomáticos. Se les encuentra después de infecciones como las ETS, trauma inadvertido y cirugía (vasectomía). Se consideran como el resultado de una reacción inflamatoria secundaria a la presencia en el intersticio, del esperma extravasado. Cuando se asocian a vasectomía (3%), parecen preferir el extremo escrotal del deferente. A veces son tan molestos que se requiere resección quirúrgica.

Precisamente, el diagnóstico diferencial de las masas en el cordón espermático, incluye rabdomiosarcoma que es frecuente en menores, leiomiomas, liposarcoma, lipoma, vasitis nodosa y el propio granuloma de esperma.

El epidídimo (Gr. *epi* sobre + *didymos* testículo).

La *epididimitis* representa el 75% de las enfermedades inflamatorias del escroto, y en varones mayores de 18 años es la causa más común de dolor e inflamación testicular. Anteriormente se pensaba que era debida a la regurgitación de orina, pero hoy en día se acepta que la mayoría son ocasionadas por bacterias que llegan desde la uretra por vía retrógrada, así como de la próstata o las vesículas seminales, alcanzando a través del deferente la cola (*globus minus*) del epidídimo. Al asociarse con la inflamación testicular se genera *epidídimo-orquitis*.

La inflamación habitualmente se inicia por la del *globus minus* de donde se va extendiendo hacia el cuerpo y la cabeza (*globus major*), en ocasiones el problema se focaliza a una zona del epidídimo, pero en la mayoría de los casos se afecta todo. La flora bacteriana que prevalece, va cambiando con la edad, así entre los 14 y los 35 años, se asocia más a las ETS, siendo los patógenos más comunes *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, sin embargo no todas están relacionadas con la actividad sexual; en esos casos se deben a varias bacterias aeróbicas, sobre todo si existen anomalías del desarrollo. Entre los menores de 14 años y mayores de 35, predomina *Escherichia coli*, así como entre aquellos que practican el sexo anal sin protección. Otros microorganismos que también llegan a ser responsables, aunque quizá en menor proporción, son *Ureaplasma urealyticum*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Aunque rara vez, *Mycobacterium tuberculosis* suele ser responsable entre los pacientes de alto riesgo, así como los citomegalovirus y hongos en pacientes con SIDA. Se han

reportado epidídimo-orquitis secundarias a enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, brucelosis y tuberculosis.

También se han encontrado cuadros de naturaleza no infecciosa como son algunas vasculitis, y empleo de ciertos medicamentos (amiodarona). Se presentan, algunos casos debidos a una inflamación posinfecciosa, entre los niños de 2 a 13 años de edad, cuyos causantes fueron ciertos patógenos como los adenovirus, enterovirus y *Mycoplasma pneumoniae*.

La actividad sexual también puede generar un cuadro de estos, así como el ejercicio exagerado, montar bicicleta o motocicleta y él estar sentado mucho tiempo. Llegan a ser una complicación de las cirugías e instrumentación sobre el trayecto genito urinario y de problemas anatómicos como la hipertrofia prostática, valvas uretrales posteriores o estenosis del meato.

Con la excepción de las enfermedades virales, la mayoría de las infecciones del trayecto genito-urinario rara vez afectan al testículo. Las orquitis y la epididimitis en estos casos, están ocasionadas por el mismo agente que ocasiona inflamación de la parótida, por lo que no es raro que se presente en entre el 20% y el 30% de jóvenes con *paperas*, los que llegan a quejarse de epidídimo-orquitis pero con la característica particular, que ésta rara vez es sincrónica, apareciendo casi siempre cuando la inflamación de la glándula salival ya tiene de entre cuatro a siete días de evolución; la principal complicación de éste problema, desgraciadamente no infrecuente, es la atrofia testicular bilateral lo que ocasiona infertilidad. La orquitis piógena es una complicación de la epididimitis bacteriana.

Habitualmente de inicio se detecta a la palpación, un nódulo en la cola. Microscópicamente se encuentra infiltrado inflamatorio agudo predominando linfocitos, neutrófilos y macrófagos. El proceso se extiende rápidamente a través del conducto epididimario hacia los conos eferentes y de ahí hacia el testículo. El escroto se edematiza a medida que avanza la infección; la piel se torna rojiza y el epidídimo se adhiere a la pared, lo que explica porque, de no iniciarse el manejo inmediato o de no haber buena respuesta, se forma un absceso que se llega a abrir a hacia el exterior través de la piel escrotal. Otras complicaciones de éste cuadro agudo son el dolor testicular crónico, infarto, gangrena, infertilidad, atrofia y piocele.

El cuadro puede evolucionar a la cronicidad, y ello se manifiesta básicamente por el dolor testicular crónico. Es un problema difícil de tratar.

El 15% de los casos de *tuberculosis extrapulmonar* se dan en el trayecto genito urinario. Afecta más al *epidídimo* que a la próstata, al que llega por vía hematógena, aunque es posible que algunos casos se generen por vía retrocanalicular proveniente de la propia glándula, la que también puede enviar a los bacilos a través de los canales linfáticos del deferente. Afecta más a hombres jóvenes con vida sexual activa, y se ha reportado en sujetos con infección por VIH, así como en aquellos que recibieron administración intravesical de BCG. En las fases iniciales, clínicamente no se puede hacer el diagnóstico diferencial con la epididimitis bacteriana. Los contenidos del escroto se encuentran crecidos y dolorosos, aunque con el tiempo la molestia tiende a disminuir; acabándose por perder la definición entre el epidídimo y el testículo. Casi siempre es unilateral y un dato que orienta al diagnóstico, es

la piuria estéril con una masa escrotal palpable pero indolora. Con el tiempo el epidídimo se siente endurecido sobre todo en la cola, con un rosario palpable de pequeños nódulos en toda su extensión. Si la enfermedad sigue progresando, se forma un absceso que al igual que los piógenos, se abre paso hacia el exterior a través de las capas del escroto. Lógicamente también se puede extender hacia el testículo y generar en él daño irreversible.

El *espermatocele* es un quiste de retención extratesticular, y representa la dilatación de los conductos eferentes de la cabeza del epidídimo. Habitualmente se palpa como una masa blanda translúcida, movable, separada y por arriba del testículo. Casi nunca requieren tratamiento, a menos que exista alguna molestia o que crezcan mucho de tamaño, haciendo que incluso algunos pacientes lleguen a pensar que tienen dos testículos en la misma bolsa. El líquido contiene espermatozoides y se parece a agua de cebada.

Las *metástasis de tumores sólidos* al epidídimo son raras, la mayoría se descubren por accidente ya sea por autopsia o al efectuar orquidectomía por cáncer de próstata. Entre ellos se encuentran los de estómago, riñón, ileon, colon y vesícula biliar. Por ello, no hay excusa al efectuar la historia clínica, omitir la exploración de los genitales.

Los testículos.

Enfermedades inflamatorias del testículo.

Las *orquitis* son menos comunes que las epididimitis y en algunos estudios sólo se asocia al 58% de los casos de inflamación del epidídimo.

En algunos casos de *paperas* (33%), el epidídimo no se altera, pero si lo hace el testículo. El testículo crece, es doloroso y por medio de US se identifican múltiples lesiones hipoeoicas focales, multifocales o difusas. También se presenta orquitis en casos de SIDA.

La *sífilis* no ha dejado de ser un problema de salud pública, y de una manera alarmante se han incrementado los casos congénitos de la enfermedad. Desgraciadamente hasta el 60% de ellos son asintomáticos al nacimiento, sin embargo un dato clínico que puede hacer que se sospeche es que el compromiso testicular sea bilateral. De progresar termina en atrofia testicular. En ocasiones sólo se encuentra fibrosis intersticial que destruye a la gónada silenciosamente. También se llega a presentar goma que ocasiona crecimiento testicular lento, casi asintomático, y que termina en una masa dura indolora, la que es casi imposible de diferenciar clínicamente de un tumor maligno.

La *lepra* es una de las enfermedades más viejas y temidas por la humanidad, y sin embargo, aún hay muchos huecos acerca de la etio patogenia de la infección por *M. leprae*. Es una enfermedad endémica en Brasil, India y varios países de África.

Es muy posible que aún existan varios millones de seres humanos que padecen la enfermedad. La orquitis es una presentación rara, pero en el 25% de los casos sobre todo de la variedad lepromatosa, genera atrofia testicular y consecutiva a ella ginecomastia.

Los problemas *inflamatorios* del epidídimo, pueden ocasionar isquemia testicular si los vasos espermáticos se comprimen por el epidídimo inflamado y/o el cordón espermático. La alteración en el drenaje del plexo pampiniforme y de los linfáticos es más responsable de la isquemia que las alteraciones de la propia arteria espermática, ya que aunque ésta se lesione, existe un buen flujo arterial colateral proveniente de las arterias epigástricas inferiores, vesicales, prostáticas y escrotales. Se pueden generar infartos que llegan a comprometer a toda la gónada.

La *atrofia testicular* y necrosis es una complicación que teme todo cirujano de hernias inguinales. Se considera que sucede en el 0.5% de todas las reparaciones abiertas electivas y del 5% en las re intervenciones abiertas por recidiva. No es infrecuente el dolor testicular, hinchazón y orquitis. Se piensa que mucho de esto se debe a la manipulación del cordón durante el abordaje abierto, pero también se reporta ocasionalmente en los casos manejados con laparoscopia. En algunas ocasiones se requiere exploración del testículo.

Alteraciones del descenso testicular.

La *criptorquidia* se presenta hasta en el 3% de los varones recién nacidos, es 10 veces más frecuente entre prematuros, sobre todo aquellos que son nacidos de madres menores de 20 años o mayores de 32 años de edad. Hasta el momento no se ha podido establecer con absoluta certeza, la relación entre la criptorquidia y la fertilidad, pero se sabe que los testículos no descendidos tienen menos células germinales al momento del nacimiento, además se ha documentado una pérdida progresiva a medida que pasa el tiempo por lo que se recomienda el descenso quirúrgico al año de edad, aunque esto se sigue discutiendo. Lo que es un hecho es que muchos testículos no descendidos al nacimiento lo hacen durante los primeros seis meses de vida; a partir de esa edad es menos probable, y definitivamente casi imposible después de un año.

Otra preocupación, es su asociación con cáncer testicular, ya que del riesgo del 0.5% que normalmente tienen los testículos bien ubicados, los “escondidos” lo tienen del 3% al 5%. Sin embargo, aún no se puede decidir si esto se debe a la propia falta de descenso y su ubicación anormal o a los factores que lo impidieron. Esto se plantea por el hecho de que la orquidopexia no parece abatir el riesgo de cáncer ya que en comparación con el resto de la población normal, en el mismo paciente el testículo contra lateral bien posicionado tiene también mayor peligro de padecerlo. Lógicamente, si bien el descenso quirúrgico tampoco mejora el riesgo, por lo menos permite una mejor vigilancia y en consecuencia la detección más temprana.

Prácticamente existen dos variedades de testículo no descendido. La primera en la que se palpa la gónada y la segunda en la que ello no es posible.

En la práctica, muchos de los que en una primer exploración no se pudieron sentir, ya con calma y con el paciente (y sus padres) más relajados, en muchas ocasiones es posible hacerlo. Habitualmente se trata de un reflejo cremasteriano exagerado, y el testículo se puede desplazar fácilmente hacia la bolsa siguiendo el trayecto normal. En esos casos no hay que preocuparse, ya que con él tiempo la

masa muscular se atrofia, aumenta el peso de la gónada y la fuerza de la gravedad hace el resto. El *testículo ectópico* es él que salió del abdomen a través del sendero normal pero se quedó a la altura del anillo inguinal externo, ocasionalmente se encuentra en el periné, en la región femoral o en la raíz del pene. Todos se deben manejar con orquidopexia. En algunos casos, el testículo llegó a su posición normal pero después “re ascendió” como sucede después de la reparación de una hernia inguinal, a esos hay que volverlos a bajar quirúrgicamente.

El 20% de los testículos criptorquídicos no se palpan. Estos pueden ser intracanaliculares, intraabdominales o estar ausentes (torción in utero); la anorquia es excepcional y realmente es un diagnóstico de exclusión. Esto hay que tenerlo muy en cuenta ya que la búsqueda con métodos de imagen podría no localizarlos, pero eso es más por una limitante de la técnica que por la ausencia del testículo. En estos casos se suele recurrir a la exploración quirúrgica abierta o a la laparoscopia, pudiéndose demostrar con ello, el síndrome de desaparición del testículo o agenesia siempre y cuando se encuentre tanto un conducto deferente que termina en fondo de saco ciego como los vasos espermáticos que no llegan a sitio alguno; lógicamente con ello se salva el paciente de una exploración inguinal. Obviamente si se encuentra se establecerá el plan de manejo más adecuado para lograr el descenso.

Los cambios histológicos en estos testículos se caracterizan por reducción de las células de Leydig, espermatogonias multinucleadas, diferenciación anormal de las células germinales en la cual hay una transformación disminuida o retrazada de los gonocitos a espermatogonias oscuras adultas, además de la falla primaria en la producción de espermatoцитos. Así mismo, existen menos espermatogonias por tubulo y ausencia de células germinales. Finalmente el testículo no descendido, se atrofia.

Lesiones tumorales del testículo.

Las lesiones que generan alguna masa testicular pueden paraneoplásicas y neoplásicas. Las últimas a su vez son benignas o malignas y las malignas son primarias o secundarias.

Las **lesiones paraneoplásicas** del testículo y sus estructuras paratesticulares, son proliferaciones que semejan tumores, es decir no son masas neoplásicas en si mismas, y en consecuencia son remedos clínicos benignos de tumores testiculares.

Su frecuencia entre los tumores que se originan dentro del saco escrotal varía de acuerdo con las series, de entre 6 % a 30%. Así mismo, se pueden catalogar como las que macroscópicamente se parecen a una neoplasia maligna, y las que microscópicamente también sólo se asemejan, independientemente de si forman o no una masa. Obviamente éste último grupo genera más problemas al patólogo quien encuentra sin duda dificultad para su clasificación.

Las que macroscópicamente *semejan neoplasias malignas* pueden ser de acuerdo a su etiología, vasculares, inflamatorias, quísticas, ocasionadas por tejidos ectópicos, relacionadas con los apéndices testiculares y misceláneas.

Entre las *vasculares* ya se mencionó a la hemorragia intratesticular que puede ser consecuencia de la anticoagulación. El infarto segmentario se suele asociar a vasculitis aislada o sistémica, con morfología de poliarteritis nodosa, vasculitis de

células gigantes, o granulomatosis de Wegener. Actualmente el US Doppler puede hacer el diagnóstico. El hematocele testicular organizado, y otras hemorragias vaginales de larga evolución, se pueden confundir con neoplasia, pero no hay que olvidar que algunas de ellas si provienen de un tumor testicular.

Entre las *inflamatorias*, las crónicas generan cuadros no específicos, habitualmente al ser de larga evolución ocasionan fibrosis progresiva lo que puede confundir al clínico y al ultrasonografista. Entre ellas ya se mencionó a las que producen inflamación granulomatosa (tuberculosis, brucelosis, sífilis, infecciones por hongos y enfermedades parasitarias), pero que es difícil que confundan a un patólogo experimentado. Existen otras inflamaciones no específicas y no infecciosas, entre las que se encuentran orquitis granulomatosa, malacoplaquia, sarcoidosis, periorquitis meconial y el granuloma de esperma el que por cierto probablemente sea de naturaleza autoinmune

La *orquitis granulomatosa idiopática*, posiblemente sea de naturaleza autoinmune. Se caracteriza por granulomas tubulares (orquitis tubular) o granulomas intersticiales (orquitis intersticial). La presencia intratubular de células gigantes permite diferenciarle de la orquitis granulomatosa infecciosa.

La *malacoplaquia testicular* se caracteriza, al igual que la localizada en cualquier sitio de la economía, por la presencia de los cuerpos de Michaelis-Gutmann en el citoplasma de los macrófagos (células de von Hansemann). También se le llega a encontrar en el cordón espermático. El compromiso testicular es sólo el 12% de la malacoplaquia genitourinaria. Ocasionalmente afecta solamente al epidídimo. También se le ha asociado a la orquitis granulomatosa idiopática, y a la inflamación granulomatosa xantocrómica del testículo, la cual también se encuentra en el cordón.

La *sarcoidosis* afecta rara vez al testículo y ello casi siempre resulta de la extensión de la localizada en el epidídimo.

Ya se han mencionado la periorquitis meconial y al granuloma de esperma.

Aunque la mayoría de las *lesiones quísticas* que parecen tumores son de las estructuras paratesticulares, también se encuentran en las gónadas. Así, entre el 8% y el 10% son testiculares ubicados en la túnica albugínea y en el parénquima.

El tumor testicular *quístico epidermoide* está cubierto por epitelio escamoso, y toda la pieza debe ser estudiada para evitar la desagradable sorpresa de omitir un área de teratoma, sobre todos en postpúberes, o de una neoplasia de células germinales intratubular. El quiste epidermoide ocupa el 1% de las masas testiculares y la no demostración de anomalías en el cromosoma 12p, lo diferencia del teratoma.

La *ectasia tubular de la rete testis* es secundaria a obstrucción y la mayoría de las veces se localiza en el mediastino testicular. Es bilateral y se distingue con facilidad de la displasia quística que es una lesión congénita con sustitución completa del tejido testicular.

La mayoría de las veces los *quistes del epidídimo* y los *espermatocelos* están relacionados con procesos inflamatorios, y al igual que otras lesiones quísticas, se vuelven sospechosas si tienen algún contenido sólido en su interior.

Los quistes del cordón espermático en general no ocasionan problema de diagnóstico, pero los epidermoides pueden ser confundidos por neoplasia. Pueden

ser uni o multilobulados, y debe diferenciarse de aquellos cisto adenomas de origen mulleriano.

Ocasionalmente se encuentran *nidos de tejidos ectópicos* en la albugínea, rete testis, epidídimo y cordón espermático, que al crecer se vuelven sintomáticos. Son nódulos en promedio de 5mm de tejido adrenocortical rodeado de tejido conectivo, por lo que casi nunca se pueden palpar. En casos de hiperplasia adrenal congénita o síndrome de Cushing, el tejido ectópico en cuestión se hace prominente y se confunde con una lesión tumoral.

Ocasionalmente se encuentra *tejido ectópico esplénico*, sobre todo en relación con el polo superior testículo, habitualmente de lado izquierdo. Pueden estar separados, pero a veces están unidos y ocasionalmente existe continuidad del tejido esplénico con el bazo normal; de ser el caso, el lector deberá imaginarse (y sorprenderse) de lo largo de ese puente de pulpa esplénica. En las mujeres se ha descrito una alteración similar, pero es menos frecuente que en los varones, aunque es posible que eso se deba a que es más fácil detectarle en los varones. El 30% de los casos se asocia a malformaciones complejas como micrognatia, y focomelia. De vez en cuando se reporta algún caso de fusión hepato-gonadal.

Existen cinco apéndices testiculares, pero los de interés son únicamente la hidátide de Morgagni, el apéndice el epidídimo y el paradídimo u órgano de Giradés (1808-1875). En raras ocasiones se presenta un quiste grande que representa una masa para testicular. Se ha llegado a encontrar tejido del epidídimo en uno de estos apéndices.

Entre las lesiones para neoplásicas consideradas como misceláneas, se encuentran pseudo tumores fibrosos, amiloidosis y poliorquidismo.

Los *pseudotumores fibrosos* se presentan como una lesión nodular única o múltiple o bien como una lesión difusa, con fibrosis y colágena hialinizada en las tunicas testiculares. Algunas veces se encuentra un nódulo libre al que se le conoce como **ratón escrotal**. Se han empleado otros 12 nombres para designarla, entre los que se encuentran periorquitis crónica, periorquitis fibromatosa, periorquitis nodular, etc. lo que evidencia lo controversial de su patogénesis.

La *amiloidosis* habitualmente es bilateral y casi siempre se asocia a una historia previa del problema. Ocasionalmente es primaria, y si se le encuentra en un testículo no descendido se confunde con un tumor.

Ocasionalmente existen *testículos súper numerarios* (poliorquismo). La más ligera variación de lo normal, hacen que por US se consideren lesiones sospechosas.

Las lesiones o cambios microscópicos que semejan cáncer no se caracterizan por ser tumores y las modificaciones están muy relacionadas con la estructura del órgano en donde se generan.

La *orquitis linfocítica* o *pseudo linfoma* se caracteriza por ser una reacción linfocítica y plasmocelular que se puede confundir con linfoma, pero la inmunocitoquímica demuestra que el infiltrado es policlonal.

La *hiperplasia* de las células de Sertoli se caracteriza por la formación de nódulos no encapsulados a los que se conoce como adenomas de Pick, los que

tienden a predominar en los testículos no descendidos, Por su apariencia se distinguen de los tumores de las propias células de Sertoli.

En los testículos con *atrofia tubular* acentuada, como sucede en el síndrome de Klinefelter, se pueden ver nódulos de células de Leydig, los que deben distinguirse de los tumores de las mismas células

El epitelio normal de la retetestis es plano, pero en algunas situaciones con hiperestrogenismo (disfunción hepática, administración de medicamentos), el epitelio se hace columnar y en ocasiones se identifica un crecimiento microcapilar de células blandas.

En el *epidídimo* son raros los cambios tisulares benignos que semejan cáncer. Pueden presentarse quistes, pero microscópicamente no se parecen en nada al cáncer.

En la *túnica albugínea* y la vaginal las lesiones que se llegan a encontrar son los quistes mesoteliales y la hiperplasia reactiva mesotelial.

Precisamente la *hiperplasia reactiva mesotelial*, es la lesión que más de parece a una maligna. Es típica del hidrocele y las hernias, pero también afecta a hombres ancianos. La proliferación mesotelial tiene una apariencia epitelial, y rara vez se asocia a una proliferación de células en huso. Se debe distinguir del mesotelioma, cosa no fácil; baste señalar que muchas comunicaciones le llaman hiperplasia mesotelial atípica y otras mesotelioma bien diferenciado, lo que ejemplifica lo subjetivo de la decisión. La cosa se complica aún más porque no existen expresiones inmunohistoquímicas que les diferencien.

En el *cordón espermático* tanto el deferente como los tejidos blandos que le integran, tienen imitadores benignos.

Ya se mencionó con anterioridad a la conductitis nodosa. Cuando esta se extiende da origen a una funiculitis proliferativa que suele ser una extensión de la vasitis. Los tejidos blandos funiculares también son asiento común de pseudo tumores inflamatorios, como se llama a las lesiones de naturaleza mixoide, los que están mal definidos con un color blanco-grisáceo, identificándose proliferación celular moderada, fibras de colágena sueltas e infiltración irregular de células inflamatorias. En algunas ocasiones la abundancia de células en huso le da una apariencia de sarcoma, por lo que se llama *proliferación pseudo sarcomatosa miofibroblástica*.

Por último, la presencia de tejido ectópico también puede ser problemática porque suele dar una masa, y llega a generar algunas confusiones microscópicas. Entre ellas se encuentran la presencia de túbulos seminíferos en la túnica albugínea y de células de Leydig que pueden estar en la retetestis, albugínea cordón espermático o dentro de los túbulos escleróticos, la próstata y el epidídimo. Ocasionalmente, hasta la hipertrofia muscular de la retetestis puede semejar una neoplasia.

De lo anterior se desprende que todas las lesiones descritas contribuyen a la formación de un grupo heterogéneo de patologías sin relaciones etiológicas o patogénicas entre sí ni con ninguna neoplasia maligna. Sin embargo a pesar de el paciente tenga una o más de estas alteraciones, eso no quiere decir que está “vacunado” contra la aparición posterior de una neoplasia verdadera.

Los **tumores malignos testiculares**, pueden ser primarios y secundarios. Ya se señalaron las masas paraneoplásicas.

El **cáncer primario de testículo** es la neoplasia maligna más diagnosticada en varones entre los 15 y los 34 años de edad. La mayoría son de **células germinales** (90-95%) Entre ellos se encuentran el seminoma (50%), y los no seminomatosos (45%).

Los tumores del **estroma de las cuerdas sexuales** son menos frecuentes.

Otras más, son el linfoma y la leucemia.

Vale la pena recordar que aproximadamente el 1% de los tumores de células germinales se presentan como una *masa retroperitoneal* con testículos normales. Es posible que se generen de las células germinales primordiales que se detuvieron durante el desarrollo embrionario cuando migraban los testículos hacia el escroto, aunque también podrían generarse a partir de tejido testicular ectópico, sin embargo en primera instancia se deben considerar como metástasis de una lesión testicular. En contraste con ello, los tumores de células germinales que se localizan en el mediastino y la glándula pineal, casi siempre son primarios "autóctonos". El que más compromete al retroperitoneo es el seminoma seguido del carcinoma embrionario. Algo muy peculiar es que el tipo específico de la metástasis retroperitoneal de uno de estos tumores, no es indicativo de la variedad del primario en el testículo.

Desde el punto de vista histopatológico se clasifican como ya se dijo, en seminomas y no seminomas; dentro de los segundos, predominan los teratomas, incluyéndose en ese grupo también el carcinoma de células embrionarias, tumor del saco vitelino y el coriocarcinoma.

A pesar de que estos dos tipos de tumores tienen diferentes manifestaciones clínicas y quizá distinta etiología, siguen las mismas tendencias por lo que es posible que compartan por lo menos algunos factores etiológicos comunes. Estas neoplasias rara vez se presentan antes de la pubertad, aumentan durante la adolescencia, llegan a su pico entre los 25 y 29 años de edad y después van declinando paulatinamente. Se piensa que la carcinogénesis de las células germinales se inicia en la población de células germinales primordiales y pasa por los estadios de carcinoma in situ, para progresar a la fase de cáncer invasor después del inicio de la pubertad, y más a menudo entre los 20 y los 30 años, predominando en sujetos de raza blanca. Igualmente, si el enfermo sobrevive a la neoplasia de uno de sus testículos, tiene un riesgo mayor de presentar una segunda en él contra lateral. También se sabe que algunos pacientes refieren un antecedente de haber sido sometidos a una biopsia. Estas neoplasias se diferencian de la mayoría de las otras variedades de cáncer en cualquier parte de la economía que van aumentando de frecuencia con el peso de los años, en los testiculares es todo lo contrario.

Son poco frecuentes ya que sólo constituyen el 1.5% de los tumores malignos en los varones.

No existe duda que la criptorquidia es un factor de riesgo tan importante que el 10% de los enfermos tienen ese antecedente; si el descenso quirúrgico se efectúa antes de los 12 años de edad, el peligro es del doble, pero si este se realiza después de esa edad entonces el riesgo es hasta cinco veces más. A ello se suma el antecedente

familiar en el que la amenaza se incrementa entre 6 y 10 veces si un hermano le ha padecido, lo que podría establecer la vinculación genética, o que explicaría su predominio en blancos. También se ha relacionado con infertilidad o alteraciones en el semen, el haber estado expuesto in utero al estrógeno sintético dietilstilbestrol o el ser portador de síndrome de Klinefelter. Igualmente parecen ser más frecuentes en sujetos no fértiles.

Todos los enfermos en los que no se pueda palpar el testículo, ya sea por su ausencia en la bolsa, por mucho dolor escrotal, porque exista hidrocele o debido a que una hernia dificulte hacerlo **¡sin excusa ni pretexto!** deben ser sometidos a US. Es sorprendente la cantidad de enfermos que al momento de ser diagnosticados, refieren haber solicitado una primera opinión hasta un año antes.

Tumores seminomatosos.

Al corte, los testículos con *seminoma* muestran una superficie blanco grisácea uniforme. Existen algunas hojas de células grandes con citoplasma pálido que recuerdan a las espermatogonias. Los septos fibrosos le dan una apariencia lobulada. El estroma está infiltrado de manera importante por linfocitos. La mayoría se encuentran confinados al testículo; cuando empiezan a dar metástasis lo hacen por los canales linfáticos para llegar a los ganglios iliacos y para aórticos. Las células neoplásicas se pueden encontrar aisladas o formando grupos pequeños, además de los linfocitos abundantes ya mencionados, lo que podría ser evidencia de una respuesta inmune adecuada. Las células neoplásicas son de núcleo grande, citoplasma claro y con uno o dos nucleolos prominentes. Los niveles séricos de alfa feto proteína son normales, por lo que en el caso de que tenga elevación de la alfa feto proteína (α FP), aunque la histología sea de seminoma, **se deben** tratar como **no** seminomatosos. Los niveles de gonadotropina coriónica humana fracción β (HGCB) son normales a menos que se encuentre sincitiotrofoblasto, lo que sucede hasta en el 7% de los casos.

A su vez los seminomas pueden ser típicos o clásicos (85% de todos los casos), anaplasicos (5%-10%) y espermatocíticos (4%-6%). El espermatocítico se presenta más en hombres de entre 60 y 70 años, el pronóstico es bueno; es más bilateral que el clásico, pero de hecho sus metástasis son inexistentes. Todos los subtipos producen masas voluminosas, habitualmente con reemplazo de más del 50% de la gónada, y en más de la mitad la neoplasia reemplaza al tejido normal.

Tumores no seminomatosos.

Entre estos se encuentra el teratoma (32%), además de los menos frecuentes como el carcinoma embrionario, los tumores del saco vitelino (tumores del seno endodérmico), coriocarcinoma y el tumor de células germinales mixtas (TCGM). Predominan en varones treintones.

Los *teratomas* son tumores no seminomatosos, compuestos de diferentes tejidos que representan a cada una de las capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) en diferentes estadios de maduración y diferenciación; se les considera como una sola entidad independientemente de que predomine algún tipo de tejido. Precisamente, por ello se pueden catalogar de acuerdo al grado de desarrollo de

las estructuras que le conforman en maduros e inmaduros. Los que se presentan en los niños son diploides, maduros y aunque siguen un comportamiento benigno, como adultos pueden dar metástasis. Los de los adultos son tejidos inmaduros mayoritariamente sólidos, y pueden tener una apariencia encefaloide, hemorrágica o necrótica. En el 38% de los pacientes se elevan los niveles de α FP y en el 25% los de HGC β .

Microscópicamente, los elementos maduros contienen tejidos bien diferenciados, que son semejantes a los tejidos normales postnatales, incluso mostrando estructuras provenientes de las tres capas germinales, así por el ectodermo se encuentran nidos de epitelio escamoso con o sin quistes y queratinización. el tejido neural se aprecia como focos de neuroglia, y las del endodermo se ven como epitelio glandular de tipo respiratorio o enteral.

Los diferenciados son raros, comprenden el ~5% de los tumores de adultos, pero sin duda son los más comunes en niños, y dentro de ellos se incluyen a los quistes dermoides que pueden tener músculo, cartílago y elementos glandulares. Los intermedios son los más comunes ~55%, algunos tienen células que semejan a las del saco vitelino y producen cantidades anormales de α feto proteína. El indiferenciado sigue en frecuencia con ~40% de los casos. Por último, el maligno trofoblástico o coriocarcinoma es el más raro, y a través de las células derivadas del sincitiotrofoblasto, son productores de gonadotropina humana, por lo que sus niveles séricos están elevados.

En un 33% de los casos, la primera manifestación clínica de un tumor testicular maligno es una o varias metástasis.

Los *tumores combinados* de seminoma con teratoma constituyen el 10%. Pueden coexistir ambas expresiones en una lesión o darse en nódulos separados. El pronóstico depende del grado de diferenciación del componente teratomatoso del seminomatoso.

El *carcinoma embrional* se presenta en una población más joven, son el componente principal (7%) de los tumores de células germinales mixtas y cuando se asocia a teratomas, originan el teratocarcinoma. Los carcinomas embrionarios, son más agresivos que los seminomas, y en promedio al momento del diagnóstico son más pequeños. No ocasionan crecimiento del escroto. En más del 65% de los pacientes, se encuentran elevados los niveles de α FP y de HGC β . A diferencia de lo que sucede con los seminomas, en un 20% de los pacientes existe invasión de la albugínea y a menudo se extiende hacia el epidídimo, con lo que altera el contorno testicular. El 10% de los carcinomas embrionarios y el 89% de los teratocarcinomas tienen componentes quísticos.

En los niños, los del *saco vitelino* constituyen el 80% de éstas neoplasias, sobre todo en los menores de dos años.; más del 90% producen exclusivamente α FP. Los tumores puros del saco vitelino son raros en los adultos, y la presencia de cualquier elemento de uno de ellos en un tumor mixto de adulto, significa un pésimo pronóstico.

El *coriocarcinoma* es un tumor bastante maligno. Afortunadamente es raro ya que en su forma pura se da en menos del 1% de los pacientes. Se les llega a identificar como focos microscópicos en el 16% de los tumores mixtos de células

germinales. Su mayor incidencia es entre la tercera y cuarta década de la vida. Los niveles de HGC β , siempre se encuentran elevados porque tienen tantas células del sincitiotrofoblasto, que incluso pueden generar ginecomastia. Éste tumor, es él de más mal pronóstico dentro de los del grupo de las células germinales, ocurriendo la muerte en promedio al año del diagnóstico. Es muy característica su invasión vascular microscópica, así como su capacidad de generar metástasis hematógenas. Tanto el tumor principal como las metástasis son hemorrágicas, y precisamente el derrame hemático es lo que se genera el crecimiento testicular relativamente temprano, y no el volumen mismo de la masa tumoral.

Los *TCGM* tienen más de un componente de células germinales. Constituyen entre el 40% y el 60% de los tumores de células germinales y se puede observar cualquier combinación. El carcinoma embrionario, es el componente más común, y su asociación a teratoma es muy frecuente con lo que se genera el *teratocarcinoma*, que es el tumor que más crece en él testículo, siendo el promedio de edad de los enfermos de 30 años. Pueden tener algunos focos de calcificación, hemorragia o quistes.

La *regresión espontánea* de los tumores de células germinales de los testículos, es un fenómeno bien reconocido pero pobremente caracterizado. Se cree que se da porque el crecimiento tumoral es tan rápido, que acaba por rebasar a su aporte sanguíneo, lo que ocasiona regresión de la lesión. Es un cuadro raro, que se caracteriza por las metástasis muy diseminadas atribuidas a teratocarcinomas o coriocarcinomas, las que persisten a pesar de que ¡involucionó el primario! encontrándose histológicamente en la otra hora lesión neoplásica maligna, fibrosis y tejido de cicatrización pero **sin** células tumorales. Además existe microlitiasis y/o calcificaciones de hasta 5mm de diámetro, aunque no es un hallazgo universal. También existe un infiltrado linfoplasmacítico, atrofia testicular y vascularidad prominente. En algunas de las zonas de cicatrización se observan tubos “fantasmas”. El tumor de células germinales que regresa con más frecuencia es el seminoma.

Tumores no germinales.

La mayoría de los tumores no germinales provienen del ***estroma de las cuerdas sexuales***, representando el 4% de todos los tumores testiculares; la prevalencia es mayor entre la población pediátrica y generan entre el 10% y el 30% de neoplasias testiculares. En el 90% de los casos son lesiones benignas, pero hasta aquellos sin características histológicas de agresividad, pueden dar metástasis. Uno de sus atributos es ser habitualmente pequeños, descubriéndose frecuentemente por mero accidente o por un médico cuidadoso que explora adecuadamente a su paciente.

Entre ellos se encuentran los de las células de Leydig, de las de Sertoli, además de gonadoblastoma, tumor de células de la granulosa, y tumores de las células de la teca.

Los *tumores de las células de Leydig* se detectan habitualmente en niños de cuatro años o en varones entre los 20 y los 50 años. Constituyen el 3% de todos los tumores testiculares, y son sin duda el tipo más común de éste grupo. Su habilidad de secretar andrógenos o estrógenos, ocasiona endocrinopatía en el 30% de los casos, la que se caracteriza por ginecomastia, pubertad precoz o disminución de la

libido. Se puede presentar en forma de nódulos o masas hasta de 10 cm. En el 10% son bilaterales. Histológicamente, se aprecia una típica inclusión citoplasmática eosinofílica rectangular, que se identifica en el 33% de los casos y a la que se conoce como cristal de Reinke (1862-1919).

En pacientes mayores el 10% llegan a ser malignos, con síntomas de menor duración y en general ausencia de manifestaciones endócrinas. Estas lesiones tienden a ser más grandes y a extenderse más allá del testículo con un margen infiltrativo. Algunas veces se asocian al síndrome de Klinefelter.

Los *tumores de las células de Sertoli* son raros ya que sólo constituyen el 1% de los tumores testiculares. Se pueden diferenciar histológicamente en algunas variedades que van desde el tumor compuesto únicamente por células de Sertoli, pasando por una variedad *esclerosante* de las mismas células, hasta la neoplasia en la que identifica, además del tumor de Sertoli, unas células grandes calcificantes. Esta última variedad, es precisamente la que más se ve en niños, entre los que se manifiesta como masas bilaterales múltiples con calcificaciones grandes, por lo que difícilmente suelen producir hormonas en la cantidad requerida como para producir cambios endocrinológicos. Sin embargo, el 10% de las de la variedad “pura” cursa con ginecomastia.

Los otros *tumores del estroma de las cuerdas sexuales* son los de las células de la granulosa (juveniles o adultos), los llamados fibroma-tecomas, y los tumores del estroma de las células mixtas de los cordones. Los gonadoblastomas contienen tanto células germinales como elementos de las cuerdas sexuales; la mayoría de las veces el paciente tiene gónadas disgenésicas y un síndrome de intersexo, el 80% fenotípicamente son hembras.

Linfoma.

Es el tumor bilateral más frecuente y constituye el 5% de los tumores testiculares, pero sólo el 1% de los linfomas. Se presentan en pacientes más viejos y constituyen el 50% en los mayores de 60 años, lo que les hace la neoplasia testicular más frecuente en ese grupo de edad. La variedad más común es la de células grandes B. Aunque son bilaterales, tienen la peculiaridad de no ser sincrónicos sino que más bien son metacrónicos. Localmente suelen ser agresivos e infiltran rápidamente al epidídimo, al cordón espermático y a la piel del escroto. Su pronóstico es más malo que el de su contra parte ganglionar, con una sobrevida promedio de tan sólo 12% a cinco años, con un tiempo de sobrevida promedio menor de 12 meses.

Leucemia.

La leucemia primaria del testículo es rara. Los testículos suelen ser un “santuario” o sitio de privilegio para los linfomas y las leucemias. La barrera hemato-testicular impide el acúmulo de drogas empleadas para quimioterapia dentro de las gónadas, por ello se encuentra infiltración leucémica entre el 40% y el 65% de los pacientes que tienen leucemia aguda y en entre el 20% y el 25% de los que padecen la variedad crónica. En los niños con leucemia linfocítica aguda se detecta clínicamente el compromiso testicular en el 8% de ellos, pero es raro en adultos. Dado que la quimioterapia *no elimina* a las células tumorales leucémicas

de los testículos, obliga a que en todo paciente con una masa testicular que se atienda por leucemia, sea sometido a la evaluación cito-histológica. La infiltración leucémica es difusa.

El término de síndrome de Richter (1897-2000) se emplea para describir la transformación de la leucemia linfocítica crónica en un linfoma de alto grado. Se llega a presentar hasta en entre el 3% y el 10% de los casos de leucemia linfocítica crónica. Habitualmente se origina en los nódulos de la médula ósea, pero con alguna frecuencia lo hace en otros sitios, entre ellos el testículo, además del SNC, trayecto gastrointestinal, pulmón, riñón y piel.

Neoplasias raras testiculares primarias.

El *carcinoide* testicular es casi excepcional (1%), pero se distinguen de los demás por lo denso de su calcificación. El *adenocarcinoma primario de la rete testis* es un tumor temible por su alta malignidad, que se origina en el mediastino testicular, afortunadamente los casos son contados. El osteosarcoma primario es un tumor calcificado y esto a veces desconcierta al clínico, sobre todo porque es tan raro que no piensa en el de primera intención.

Metástasis.

Son raras en los testículos (0.68%) y el primario que envía más siembras es el cáncer de próstata (35%) seguido del pulmón (19%), melanoma maligno (9%), colon (9%) y riñón (7%). Otros lo hacen muy ocasionalmente como es el neuroblastoma; también se han reportado plasmocitomas y lo hacen hasta el 2% de los mielomas múltiples.

Microlitiasis testicular.

Con el advenimiento del US ha sido posible identificar en el 0.6% de los estudios escrotales, algunos focos diseminados al azar de hiperecogenicidad los que llegan a medir de 1 a 3 mm de diámetro. Actualmente se acepta que cuando se identifican cinco o más de estos focos, se establece el diagnóstico de microlitiasis testicular. Este mero diagnóstico de imagen, se ha asociado con el síndrome de Klinefelter, criptorquidia, síndrome de Down, pseudo hermafroditismo masculino, microlitiasis pulmonar alveolar, antecedente de radiación gonadal previa, condiciones con subfertilidad, y de manera relevante con carcinoma testicular. Habitualmente se trata de un hallazgo bilateral, con excepción de los casos de criptorquidia. Se le ha asociado en entre el 18% y el 75% de los casos de neoplasia testicular, con un promedio de 40%. Se acepta que cuando se encuentra este reporte, existe un incremento en el riesgo de padecer carcinoma de 21-26 veces más. El hallazgo en sí mismo, no permite establecer el diagnóstico de cáncer, por lo que el paciente debe ser seguido mediante US anualmente y por varios años.

La vulva.

Es una zona que a menudo pasa desapercibida por el médico tratante, quien da la impresión de sólo transitar a través de ella viéndola pero no observándola, en su afán de explorar las profundidades de la vagina y el útero. Además en muchas

sociedades es un área tabú de la que no se habla y muchas veces ni siquiera se autoexplora. Así mismo existe la impresión entre un importante sector del gremio médico, que los hongos son los eternos responsables de todas sus *comezones*, de lo que dan constancia las grandes cantidades de cremas fungicidas que se prescriben o bien que se compran en las farmacias de autoservicio. Por ello es conveniente resaltar la importancia de la historia clínica, y claro no sólo efectuar diagnósticos y recomendar tratamientos por teléfono (o entre amigas), debiéndose recurrir además de la exploración cuidadosa, a la toma de muestras para tinción de Gram, cultivos y en su caso estudios histológicos.

Además de las muchas enfermedades de la piel que también pueden localizarse en la vulva, existen algunas propias de la zona como son los líquenes (Gr. *Leichēn* = árbol musgoso) escleroso, plano y simple crónico.

El *liquen escleroso* (LEs), es una enfermedad crónica de la piel que afecta predominantemente al área ano genital. Se puede presentar en pacientes de cualquier edad, sexo, y raza, pero predomina en mujeres blancas peri o posmenopáusicas, en las que se afectan el periné, los labios mayores y menores, horquilla y clítoris, pero respeta a la vagina. Tiene una prevalencia de 1 en 300 a 1 en 1,000 y las mujeres que le sufren se encuentran mayoritariamente entre los 30 y los 40 años de edad. Se trata de pápulas lechosas, blanquecinas, atróficas las que pueden confluir para formar placas. La forma atrófica, puede ocasionar la pérdida de los labios menores y entrapamiento del clítoris; en el hombre afecta al glande y al prepucio, pero no a la región perianal. No se sabe que le ocasiona aunque se han citado causas genéticas, autoinmunes, hormonales, infecciosas y de índole local. Los cambios histológicos dependen de la duración de la enfermedad; típicamente se aprecia esclerosis dérmica, alteraciones en la interfase vacuolar y un infiltrado de linfocitos dentro de la esclerosis. El diagnóstico diferencial hay que efectuarlo con el liquen plano, vitiligo, soriasis, y neoplasia vulvar intraepitelial.

El *liquen plano* (LP), es un padecimiento inflamatorio autoinmune que compromete a las superficies queratinizadas y mucosas. De éste, la erosiva, la papuloescamosa y la hipertrófica, son tres de sus variedades afectan a la vulva. Se desconoce la etiología, pero la teoría más aceptada es que se desencadena por un mecanismo como ya se dijo, de naturaleza autoinmune, en el que se activan las células T para atacar a los queratocitos basales. Su mayor incidencia es entre mujeres de 30 a 60 años y en comparación con el LEs, es una enfermedad rara.

La mayoría de las pacientes se presentan refiriendo prurito intenso, ardor, hemorragia poscoito, dispareunia y dolor. La variedad erosiva es la más grave y se presenta con erosiones violáceas que parecen vidriada, además de placas y pápulas reticuladas, de no manejarse oportunamente, evolucionan a gran erosión y ulceración con destrucción de la arquitectura vulvar. A diferencia del LEs, hasta en el 70% de los casos se extiende hacia la vagina, en donde la vaginitis torna friable y hemorrágico al tejido, generando adherencias y descamación, todo lo que contribuye a la producción de flujo amarillento. El diagnóstico se confirma por medio de la biopsia en saca bocado de *los bordes* de las erosiones, y las muestras deben ser estudiadas con técnica de inmunofluorescencia, lo que permite descartar la posibilidad de que se trate de una *enfermedad ampulosa autoinmune*, la que tiene una apariencia

clínica semejante al LP erosivo. El diagnóstico diferencial se debe hacer con LEs, pénfigo vulvar, síndrome de Behcet, vaginitis inflamatoria descamativa, reacción liquenoide a medicamentos y enfermedad injerto contra huésped. Ocasionalmente afecta a las encías generando el síndrome gingivo-vaginal.

El *liquen simple crónico* (LSC) más que una enfermedad es la descripción de la liquenización de la vulva a consecuencia del prurito y el rascado crónico. En estos casos la piel se torna gruesa y áspera; en algunos casos graves se encuentran escoriaciones superficiales y placas eritematosas engrosadas. En ocasiones algunas lesiones son hiper o hipopigmentadas y en los pliegues cutáneos se aprecian fisuras lineales. Se trata de un problema por demás común, que puede afectar otras zonas de la piel, y está favorecido por el calor, la humedad, la sudoración, el roce de la ropa, la aplicación de desodorantes y productos tópicos, e incluso por las toallas sanitarias. Así mismo, puede ser consecuencia de otros padecimientos preexistentes, como candidiasis, tiña, infección por VPH, soriasis, LEs, parasitosis e incluso neoplasias. Independientemente de con lo que se asocia, la principal causa es el binomio prurito-rascado.

La *vulvovaginitis* es una de las patologías que se atienden más frecuentemente en la práctica médica, y la candidiasis es su principal causa. El 75% es causado por *Candida albicans*, el 25% lo es por *Candida tropicales* o por *Candida glabrata*, esta última por cierto, resistente al imidazol. El mejor medio para su aislamiento es el de Sabouraud.

Ya se mencionó con anterioridad al virus del herpes simple (VHS), que sin duda es él más transmitido por contacto sexual. El 70% son VHS-2. La mayoría de los casos, se diagnostican cuando ya son cuadros recurrentes, debido a que la infección primaria no se diagnostica oportunamente como tal, ni por la enferma ni por él médico. Más el 99% de las mujeres no tiene ni la menor idea de que padecen ésta infección, a pesar de que muchas de ellas tienen síntomas, pero lo atribuyen a otras situaciones como vaginitis, alergia al jabón, falta de lubricación, irritación por la ropa interior, infecciones del trayecto genito urinario y hasta hemorroides. El diagnóstico se hace por medio del cultivo del VHS, debiéndose tomar las muestras durante las primeras 48 horas del inicio del brote, sobre todo en aquellas que han tenido episodios recurrentes con vesículas, pústulas o úlceras. En pacientes inmunosuprimidas, pueden llegar a aparecer úlceras vulvares necróticas, siendo incluso un problema mayor en aquellas que han estado empleando cremas con corticoides potentes. Muy ocasionalmente se dan casos sin lesiones cutáneas, sólo con dolor recurrente y ardor vulvar, a ésta variedad clínica se le llama *herpes simple sin erupción*, la que por cierto, también se presenta en varones.

La *dermatitis vulvar por contacto* puede ser por irritantes, alergia, y en tiempos se le puede considerar como aguda, subaguda o crónica. La más frecuente es por contacto, debida la mayoría de las veces a una inadecuada higiene personal, empleando jabones detergentes y aromáticos, incluso a veces obsesivamente, lo que puede ser desastroso si la paciente, además es menopáusica y ha perdido por ello la ya de por sí fisiológicamente endeble función de barrera de la piel vulvar. Sí a ello se suma un piso pélvico débil con algún tipo de incontinencia urinaria o fecal, lo que no es raro en mujeres mayores y que difícilmente pueden mantenerse no

sólo bien aseadas sino secas, a consecuencia de problemas asociados como artritis, ceguera, obesidad, o alteraciones mentales y/o de índole social (abandono), los resultados pueden llegar a ser desastrosos.

Glándulas de Bartolino (GB).

Las glándulas de Bartolino, son el equivalente femenino de las masculinas de Cowper. La glándula drena a través de un conducto relativamente largo, que está cubierto por un epitelio transicional lo que explica el porque los quistes tienen un revestimiento idéntico. Él de las glándulas mismas es cuboidal.

Dentro de su patología, se incluyen en primerísimo lugar las infecciones y su consecuencia, los abscesos. Además pueden llegar a presentarse, los quistes ya mencionados, endometriosis extrauterina y neoplasias.

Las infecciones de la GB, son su patología más común.

Es de suponer que las bacterias llegan a la glándula a través del conducto. Durante mucho tiempo se aceptó que el principal patógeno es *Neisseria gonorrhoeae*, pero ahora con los estudios microbiológicos rutinarios, se han encontrado casos por *Chlamydia trachomatis*, neumococos, especies *Haemophilus*, algunas otras especies de la flora respiratoria, estafilococos e incluso *Brucella melitensis*, *E. coli*, y de vez en cuando una flora mixta de aerobios y anaerobios. Es de llamar la atención la *B. melitensis*, ya que es muy probable que esta cause la infección por vía hematógena.

Las neoplasias malignas de la GB, son predominantemente adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas (80% y el 90%). Las restantes, se catalogan como adenoquísticas, transicionales, leiomiomas e indiferenciadas. Con frecuencia existe el antecedente de infecciones previas lo que hace suponer que en algo influyen las inflamaciones; en alguna serie se reporta que muchos carcinomas vulvares, incluyendo los de las GB, tienen un segundo primario en endometrio, cérvix, mama y ovario, lo que obliga a pensar en cierta influencia hormonal.

Glándulas de Skene (GS).

Se consideran como las homólogas de la próstata masculina y son adyacentes a la uretra femenina, con la apertura de sus conductos en las cercanías del meato urinario. Habitualmente se encuentran quistes y abscesos de las mismas en la cuarta década de la vida, pero en ocasiones también en adolescentes; los segundos habitualmente se deben a gonorrea. Generalmente, el diagnóstico es fácil y se manejan con drenaje, sin embargo siempre es conveniente hacer el ejercicio del diagnóstico diferencial con quistes para uretrales o abscesos, prolapso del ureterocele, pólipo uretral, lipomas e incluso prolapso vaginal, rabdomiosarcoma de la vagina y condiloma.

Existen otras lesiones quísticas en la vulva, entre las que se incluyen los quistes mucinosos, sebáceos y de inclusión. La infección es su principal patología.

El *canal de Nuck* (1650-1692), como se llama a la proyección de peritoneo que arrastra el ligamento redondo, da lugar a la capa vaginal femenina en el conducto inguinal la cual normalmente se oblitera, pero que de persistir puede llegar a ser el sitio en donde se identifique justo en donde termina en el labio mayor, un quiste del

propio ligamento que contiene líquido peritoneal y que debe considerarse como la contraparte del hidrocele enquistado que se haya en el cordón espermiático varonil. Cuando el canal persiste en toda su longitud es capaz, incluso en neonatas, de dar paso a una hernia inguinal. Así mismo, al escaparse líquido abdominal a través de él llega a ser causa de edema vulvar unilateral.

Neoplasias sólidas de la vulva.

Las hay benignas y malignas, estas últimas suelen ser primarias o secundarias.

Entre las *neoplasias vulvares benignas* se encuentran algunas pigmentadas como las queratosis seborreicas y nevos. Además se localizan lesiones comunes en otros sitios como lipomas, fibromas, angiomioblastomas, adenomas, e hidroadenomas. Los angioblastomas celulares de la vulva, son tumores mesenquimatosos raros que al igual que los anteriores se pueden localizar en muchos lugares pero que parecen tener cierta predilección por la vulva. Son superficiales y de crecimiento lento, pero con propensión a la recidiva. Histológicamente se deben diferenciar del angiomixoma que es un tumor muy agresivo.

La *papilomatosis* es una variación anatómica asintomática del epitelio de la vulva que se llega a identificar hasta en el 1% de las mujeres. Se caracterizan por ser papulas filiformes, lineares, rosadas y lisas localizadas exclusivamente en la vulva. Histológicamente las lesiones consisten de acantosis o papilomatosis pero sin actividad mitótica ni coilocitos (Gr. *koilos* = hueco). A diferencia de las verrugas genitales (condilomata acuminada), estos sólo se localizan en el vestíbulo.

El *cáncer vulvar*, constituye la variedad más rara dentro de las neoplasias malignas ginecológicas. Casi siempre es un diagnóstico en mujeres posmenopáusicas, con edad promedio al momento del diagnóstico de 65 años. Entre él 80 y 90 % de ellos son carcinomas escamo celulares. La *neoplasia intraepitelial vulvar* (NIEV) se presenta en mujeres alrededor de los 40 años de edad y se considera como premaligna. La edad promedio de las mujeres con carcinoma in situ, es 10 años menor que aquellas con enfermedad invasora. Habitualmente no se asocia con VPH.

Otros tipos histológicos son en orden de frecuencia decreciente, melanomas, carcinomas de células basales, adenocarcinomas y sarcomas.

Toda lesión sospechosa debe ser biopsiada.

La vagina.

El clínico no debe olvidar que la vagina, es una cavidad virtual que está al alcance de la exploración incluso de la propia mujer.

La frecuencia con la que se encuentran *cuerosos extraños* en su interior es asombrosa, y de hecho constituyen hasta el 4% de los problemas ginecológicos ¡en las niñas! En todas las edades se presentan con flujo vaginal mal oliente, hemorragia, dolor abdominal, prurito e incluso fistulas vesico-vaginales que lamentablemente se atienden incluso durante varias semanas como infecciones de vías urinarias. Así mismo, se han reportado casos de hemorragia vaginal más o menos prolongado, que va desde una semana ¡hasta un año! en prepúberes, antes de hacer el diagnóstico, el cual está a la mano cuando en esos casos se practica tacto rectal, y claro una cuidadosa exploración de los genitales externos.

Mucho de lo que se ha mencionado en relación a las enfermedades de la vulva, se continúa con la vagina, sobre todo las infecciones. Un cambio serio es la atrofia que se presenta al llegar la menopausia. En realidad es sorprendente lo escaso de las enfermedades autóctonas de este segmento del aparato reproductor femenino.

La *vaginosis* bacteriana, es una infección polimicrobiana que se ocasiona cuando disminuye la concentración de los lacto bacilos que producen peróxido de hidrógeno, con lo que se genera la proliferación bacteriana, incluyendo *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*. Se caracteriza por la presencia de flujo amarillo o grisáceo, con olor a pescado e irritación vaginal. El pH vaginal es superior a 4.5, la prueba con amina es positiva y se encuentran más de 20 células epiteliales rodeadas de coco bacilos que se les adhieren. Se la ha asociado con algunas complicaciones del embarazo, incluyendo partos anticipados y ruptura temprana de membranas. Habitualmente se les encuentra en mujeres que tienen ETS, incluyendo tricomoniasis, de la que no se sabe, si es porque actúa como cofactor, o es una coinfección.

El *cáncer vaginal* (CV) es bastante raro, ocupando entre el 1% y el 2% de todas las neoplasias del trayecto reproductivo femenino. Se considera como primario, a todo aquel que estando en la vagina, no tiene evidencia ni clínica ni histológica de estar relacionado con alguna lesión del cérvix o de la vulva, ni éste antecedente durante los cinco años previos al diagnóstico. Su mayor incidencia se da entre la sexta y la séptima década de la vida, y se considera que es de tan sólo el 0.6 por 100,000. En contraste, el secundario vaginal, asociado a tumores malignos del útero o la vulva, es de entre 80% y 90%; particularmente los relacionados con los del cuello uterino que suelen ser consecutivos a lesiones residuales después de la cirugía, o por efecto de replicación de la lesión cervical del VPH, y claro por las radiaciones para el tratamiento de un primario uterino.

Entre los factores de riesgo se encuentran las infecciones por VPH, la exposición a dietilestilbestrol in utero antes de las 12 semanas de gestación, estados de compromiso inmunológico, irritación crónica y como ya se dijo la irradiación del cuello de la matriz.

La mayoría de las lesiones (85%-90%) son escamosas, tanto las localizadas (in situ) como las más avanzadas. Los adenocarcinomas sólo constituyen entre el 8% y 10%, posiblemente asociados a la exposición al estrógeno sintético, y los restantes son sarcomas, melanomas malignos, linfomas y rhabdomiosarcomas. Precisamente el sarcoma botrioides (rhabdomiosarcoma embrional), aunque raro en general, es el tumor vaginal más común en las niñas, con un pico a los dos años y otro durante la adolescencia.

En el tubo vaginal también se encuentran, al igual que en otras zonas con epitelio escamoso, una lesión precursora llamada *neoplasia intraepitelial vaginal* (NIVa), la cual tiene un 78% de posibilidades de regresión, con 13% de persistencia y 9% de progresión a cáncer. Existe cierta evidencia de que el comportamiento biológico es distinto a lesiones similares en la vulva y el cuello uterino, en el cual las *neoplasias intraepiteliales cervicales* (NIC) progresan más rápido a cáncer que las NIVa.

La citología vaginal es útil para hacer el diagnóstico de NIVa y de cáncer vaginal, al igual que lo es la biopsia de lesiones evidentes del canal vaginal. Habitualmente

se encuentra hiper cromasia, aumento del tamaño nuclear, y condensación irregular de cromatina. En todas aquellas mujeres sometidas a histerectomía por neoplasia cervical se debe recomendar el muestreo anual, sin embargo no es indispensable en las que la intervención fue por una lesión benigna, a menos que existan antecedentes de exposición a VPH o a estrógenos sintéticos.

Los *tumores de senos endodérmicos* constituyen una forma rara de neoplasias malignas de células germinales. 8% de ellos se encuentran en las vaginas de niñas menores de 3 años. Se caracterizan por hemorragia y las cifras de alfa feto proteína se encuentran elevadas, lo que ayuda al diagnóstico y claro a evaluar el tratamiento.

El útero.

“Hay algo que es extraño al sostener un útero en tu mano, especialmente el que se ha vuelto pequeño y atrofiado por la edad—es difícil Imaginar que ese útero alguna vez albergó bebés. Es difícil imaginar que un órgano, justo como él que tengo en la mano, en una ocasión me llevó a mi”.

Anónimo.

Aunque el útero es un solo órgano, el cuello y el cuerpo del útero se consideran dos segmentos diferentes sobre todo desde el punto de vista funcional. Sin embargo, para fines prácticos e incluso de patología, se divide en cuello, cuerpo, y anexos, entre los que se encuentran las trompas y los ovarios.

El cuello del útero.

A través de la vagina, está expuesto al medio ambiente y a todas sus “amenazas”, suele ser sujeto al traumatismo ocasionado por el coito y claro en su momento, tiene que permitir el paso de los espermatozoides hacia la cavidad endometrial, además de bloquear permanentemente el paso “hacia arriba” de agentes bacterianos, deshechos que se acumulan en el fondo vaginal, e incluso hasta de algunos químicos empleados para el llamado aseo femenino. Permite regularmente la descarga catamenial y está obligado por la naturaleza, a la delicada función de contener al producto del embarazo durante toda la gestación, y a “borrarse” para permitir su expulsión en el momento del parto.

Lesiones benignas del cuello uterino.

Las lesiones del cuello uterino son bastante comunes en mujeres con vida sexual activa. Precisamente por las características fisiológicas del desarrollo, las adolescentes son más vulnerables a las ETS que las mujeres adultas.

En las jóvenes, el cuello se encuentra inmaduro y estrogenizado de manera incompleta, caracterizándose por la persistencia de epitelio columnar que se extiende al ecto cérvix dando origen a la llamada *ectopia cervical*. Precisamente ese epitelio columnar es más susceptible, que el epitelio escamoso que cubre a la vagina y al cérvix de la mujer adulta, a la invasión por patógenos como la *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Igualmente, el moco cervical es más fino en las adolescentes por lo que constituye una barrera más débil para evitar las

infecciones cervicales y del trayecto reproductivo superior. Los niveles bajos de estrógenos en las mujeres muy jóvenes, también hacen que los tejidos sean más delgados, lo que sumado a una posible respuesta insuficiente a la excitación sexual que impide una buena lubricación antes de la penetración, hacen una combinación que incrementa el riesgo de trauma o irritación del tejido genital, lo que crea varias puertas potenciales para el ingreso de las infecciones.

Las lesiones *no neoplásicas*, son predominantemente de naturaleza inflamatoria y son bastante comunes.

La *inflamación* cervical puede ser aguda, crónica o activa (aguda sobre una crónica). Ambas pueden ser de naturaleza infecciosa o no infecciosa. La no infecciosa la mayoría de las veces es de naturaleza química ocasionada por duchas, introducción de cuerpos extraños como tampones, diafragmas, juguetes sexuales y dispositivos intrauterinos.

La etiología de la *cervicitis aguda infecciosa* es variable y la mayoría son por ETS, *Staphylococcus aureus*, aerobios vaginales endógenos y anaerobios entre otros. Aunque se reportan con frecuencia, casi nunca se obtienen muestras de tejido y en muchas ocasiones no se identifica el agente responsable, ya que la mayoría responden a los esquemas de antibióticos habituales.

El 40% de las mujeres con gonorrea e infección por clamidia, no tratadas adecuadamente, pueden desarrollar enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Actualmente es posible identificar éste tipo de infecciones en muestras de orina o de exudado cervical por la prueba de amplificación del ácido nucleico.

El *cérvix* también se puede ver afectado por inflamaciones granulomatosas, siendo la tuberculosis la más frecuente; otras menos comunes son esquistosomiasis, amibiasis, enterobiasis, actinomicosis linfogranuloma venéreo y sífilis.

La *tuberculosis cervical*, la mayoría de las veces es otro componente de un cuadro diseminado, llegando al *cérvix* por vía hematógena. Las lesiones son ulcerosas, algunas veces hipertróficas las cuales son más ricas en bacilos que las erosiones, y se pueden confundir con carcinoma, aunque también se han encontrado casos en los que concurren ambas patologías.

En la *esquistosomiasis*, endémica en los trópicos, se pueden descubrir los huevos calcificados, y macroscópicamente las lesiones pueden ser polipoideas o nodulares.

Ya se ha mencionado con insistencia la indiscutible asociación de las infecciones por el virus del papiloma humano con el carcinoma del *cérvix*; también se encuentran lesiones por virus del herpes simple.

Entre las lesiones no inflamatorias del *cérvix*, se encuentran los pólipos cervicales y la endometriosis

Los *pólipos cervicales*, son lesiones que pueden crecer por fuera del canal desarrollándose en el ectocervix, por lo que se llaman simplemente pólipos cervicales. Si lo hacen desde el canal se consideran endocervicales, los cuales en general son más comunes que los primeros; ambos habitualmente no son cancerosos. Durante la exploración vaginal se aprecian como una lesión rojiza o púrpura que es blanda y sangra con el simple roce del espejo vaginal. Suelen ser pequeños pero llegan a crecer varios centímetros por lo que a veces incluso literalmente “cuelgan” del *cérvix*.

La *endometriosis* del cuello se encuentra de vez en vez, pero se le considera como una enfermedad inocua, sin embargo, llega a sangrar de manera más o menos profusa, sobre todo si está asociada a alguna lesión quística.

Lesiones malignas del cuello del útero.

Hasta hace unos cuarenta años, aún era relativamente común encontrar mujeres en insuficiencia renal terminal por cáncer invasor del cuello uterino. Hoy en día es excepcional que esto ocurra. Sin embargo éste cáncer sigue siendo el segundo en frecuencia, que afecta a las mujeres en todo el mundo. A pesar de contar con él “Papanicolaou” (1883-1962) o citología vaginal en los países en vías de desarrollo muchas de las muertes por esta causa, se dan entre mujeres mayores sin acceso, ya no se diga a “la prueba” sino a la simple exploración vaginal con aplicación de ácido acético, con lo que se puede identificar una lesión sospechosa. Se han iniciado estudios para efectuar un examen que permita identificar el ADN de las variedades oncogénicas del VPH, lo que hasta el momento ha mostrado mayor sensibilidad que los propios estudios citológicos para la detección de las neoplasias intraepiteliales cervicales. Ello seguramente hará posible que en el futuro esta sea la alternativa que permita desplazar a la citología vaginal, por lo menos en los programas de muestreo masivo.

No hay duda hasta éste momento, de la relación entre el VPH con los precursores de cáncer cervical y los casos declarados. De entre las aproximadamente 100 cepas sólo la 16 y 18 se consideran de alto riesgo y son las responsables de más del 70% de los casos. La frecuencia de la infección es de aproximadamente el 40% entre las edades de los 20 y los 29 años, lo que excede el número de casos predecibles de cáncer cervico uterino, debido a que el 90% de éstas infecciones se resuelven espontáneamente, en mujeres con un buen sistema inmunológico en no más de dos años. El desarrollo del cáncer relacionado a VPH, es un largo proceso que quizá tome algo así como 20 años en promedio. Es bien conocido el hecho, que la infección viral va seguida de neoplasia epitelial cervical (NIC), para pasar de ahí a la invasión subsecuente. Es muy posible que además de la edad intervengan factores nutritivos, tabaco e inmunosupresión. La incidencia de esta neoplasia aumenta con la edad de 1.5 por 100,000 en mujeres entre los 20 a los 24 años a 11.5 por 100,000 en aquellas entre los 30 y los 35 años.

El diagnóstico de los precursores del cáncer cervical y de la enfermedad invasora, se ha hecho tradicionalmente, por medio de la citología y desde luego la exploración vaginal.

En mujeres que son o han sido sexualmente activas, y claro que tengan cérvix, se debe hacer el muestreo por medio de la citología vaginal. No se sabe con certeza a que edad hay que empezar a hacerlo, pero se ha sugerido que se inicie tres años después de haberse iniciado la vida sexual activa, o en su caso, a los 21 años de edad, es decir lo que ocurra primero. Otros recomiendan muestro anual una vez que se ha iniciado la actividad venérea, o cuando se llegue a los 18 años. Se recomienda que esto se siga haciendo hasta entre los 65 o los 70 años de edad. Pareciera ser que la tendencia actual es efectuar el Papanicolaou cada tres años.

Sin embargo la citología vaginal es una prueba imperfecta ya que se considera que hasta el 45% pueden ser falsos negativos. La introducción del muestreo del

ADN de VPH, en mujeres mayores de 30 o más años, es una medida que permite abatir costos, sin embargo podría tener poca especificidad. Actualmente quizá la mejor conducta es que se hagan ambos y si la mujer sale negativa a los dos, entonces la revisión se debe efectuar únicamente cada tres años.

Más que por sus manifestaciones clínicas, el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer, se hace por medio del “*papanicolao*” y/o el examen pélvico. El estudio suele presentar anormalidades citológicas de varios grados, empleándose el sistema de Betesda (Maryland, USA) que usa los términos para referirse a los precursores de alto o bajo grado respectivamente, de **lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG)** y **lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIEAG)**. Las lesiones que se encuentran en las biopsias, se clasifican en **neoplasia intraepitelial cervical (NIEC) 1** cuando es de bajo grado, y cuando es de alto grado como NIEC 2-3.

Los estadios tempranos del cáncer cervical incluyen 0 (carcinoma in situ), 1A (invasión sólo demostrada por microscopia) y 1B (lesión visible clínicamente confinada al cuello). Lo que implica un estadio II, es la extensión de la lesión más allá del útero sin invasión de los parametrios (IIA) o con invasión a ellos (IIB). Los tardíos incluyen además del estadio IIB, al III en el cual el tumor se extiende a la pared de la pelvis, o compromete el tercio inferior de la vagina, o causa hidro nefrosis o un riñón no funcional. El estadio IV es aquel en el cual el tumor se extiende más allá de la pelvis o ha comprometido, hecho demostrado por medio de la biopsia, a la vejiga o al recto.

El carcinoma escamoso cervical es muy semejante al que se encuentra en otros sitios en donde hay un epitelio semejante; los grados de diferenciación varían pero rara vez forman perlas de queratina. Los tumores exofíticos crecen hacia la cúpula vaginal, los endofíticos hacia el canal cervical. En los estadios iniciales se extiende localmente y no es rara la ulceración. Dado que se extiende por los parametrios, el compromiso de los uréteres es relativamente frecuente. La diseminación linfática también es temprana pero la hematogena es más tardía. En tumores detectados aún confinados al cuello, la sobrevida es del 85%.

Menos del 5% de los tumores en el cuello uterino son adenocarcinomas y casi siempre crecen en el endocérvix.

El advenimiento de algunas vacunas contra VPH, ha permitido empezar a moverse la lucha contra este cáncer, no sólo afinando las medidas de identificación temprana por medio de la citología y el muestreo del ADN del VPH, sino a la prevención primaria del mismo, por medio de la vacunación contra el agente etiológico. Se cuenta con una vacuna tetravalente efectiva contra los tipos oncogénicos del VPH 16 y 18, y también otros tipos del VPH como son el 6 y 11. Es posible que en breve se cuente universalmente con una bivalente que sea específica contra tipos 16 y 18. Ambas han demostrado protección hasta por cinco años, y parecen cubrir también contra lesiones vaginales y vulvares.

Se recomienda vacunar a las niñas entre los 11 y los 12 años antes de que estén en riesgo del inicio de su vida sexual.

El cuerpo del útero.

El cuerpo del útero antes que nada es, una masa muscular (miometrio) cuya función es albergar al endometrio, que actúa como su recubrimiento interno, y

ni más ni menos, es el sitio en donde se implanta el huevo fecundado, que debe crecer lentamente durante la gestación. Una vez llegado el momento del parto, la masa muscular inicia sus contracciones, por demás poderosas, para dar lugar a la expulsión del bebé y la placenta. Su recubrimiento externo es la serosa peritoneal.

Enfermedades del endometrio.

Las enfermedades del endometrio son por demás frecuentes.

La *endometritis* es causada por infecciones por clamidia, gonococo, micobacterias, o mezclas de flora vaginal. No es rara su aparición después del parto, sobre todo si persisten restos placentarios, o existen antecedentes de aborto, e incluso colocación de un dispositivo intrauterino. El legrado transcervical es un procedimiento que puede provocarla. La mayoría de las veces no es aislada, coincidiendo con enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), salpingitis, cervicitis aguda, etc. De no resolverse puede dar origen a abscesos intrauterinos, y choque séptico por demás grave. Particularmente severas son las que se presentan después de una cesárea, no siendo raro que incluso cursen con dehiscencia de la histerorrafia. Se han reportado algunos casos de endometritis tuberculosa en pacientes posmenopáusicas, que se presentan con hemorragia transvaginal.

La *endometritis xanto-granulomatosa* es una inflamación que tanto macro como microscópicamente se parece a la que se suele apreciar en la vesícula y los riñones. En ocasiones llega a reemplazar al endometrio y a invadir el miometrio con el típico tejido friable amarillento compuesto de los histiocitos que le caracteriza. Ocasionalmente coincide con el cáncer del endometrio.

Se llama *endometriosis*, a la presencia de glándulas funcionales de endometrio, así como de su estroma, por **fuera** de la cavidad uterina y del miometrio.

En 1690, Shroen describió . . . “*un padecimiento en el que se identificaban lastimaduras en el estómago, vejiga, los intestinos y el ligamento ancho, que tienen la tendencia a formar adherencias, pegando a las áreas viscerales entre sí*”

Efectivamente este problema, puede darse como una siembra extensa de implantes endometriales en varias superficies peritoneales o presentarse como una colección focal quística a la que se denomina *endometrioma*, aunque ambos calificativos se suelen intercambiar. La enfermedad afecta a millones de mujeres en el mundo principalmente entre los 25 y 29 años, siendo más frecuente en aquellas con infertilidad. También se presenta en adolescentes. Su patofisiología aún causa controversia. La teoría más socorrida es la propuesta por Sampson (1873-1946), que establece la posibilidad de una menstruación (Gr. *mēn* = mes) retrógrada la que a través de las trompas de Falopio se da hacia el peritoneo. Sin embargo, se ha documentado fehacientemente que esto sucede en condiciones normales hasta en el 80% de las mujeres, cuya mayoría no la padecen, lo que obliga a pensar en una posible falla de naturaleza inmune que impide la remoción de ese despojos peritoneal. Se ha sugerido una metaplasia celómica mediante la cual el epitelio peritoneal se transforma en epitelio endometrial. Otra teoría, señala la posibilidad de que exista diseminación endometrial a través de los vasos sanguíneos y linfáticos que desde el útero llega hacia sitios distantes como el cerebro y el pulmón, (teoría de Halban), pero claro, no explica la enfermedad peritoneal. Sea lo que fuere, su

presencia en la pelvis sin duda ocasiona un proceso inflamatorio local, lo que se demuestra por el incremento de citoquinas inflamatorias en el líquido peritoneal de las mujeres que le padecen.

Para establecer el diagnóstico, hay que demostrar la presencia del tejido endometrial, es decir tanto de las glándulas como del estroma. En donde más se localiza es en el ovario, seguida de los ligamentos del útero, el fondo de saco recto vaginal, el peritoneo pélvico, las trompas de Falopio y la vejiga. Los hallazgos típicos son los implantes endometriales, endometriomas y adherencias. Los implantes pueden ser de unos milímetros hasta de algunos centímetros, llegando a ser superficiales o profundos. Lógicamente cambian de apariencia en relación al ciclo menstrual. También se les suele localizar en los pulmones, pleura, piel, músculo esquelético y SNC. El hallazgo histológico confirma el diagnóstico, pero su ausencia no la excluye ya que, de acuerdo al ciclo, pueden ser invisibles.

Los *endometriomas* resultan de la transformación quística de la endometriosis sobre todo en el ovario. Estos pueden ser uni o multilobulados y suelen ser desde 1 cm hasta mayores de 15 cm, ya que van creciendo a medida que se llenan de sangre y tejido endometrial. Algunas veces dado el color del contenido se emplea el calificativo de “*quistes de chocolate*”, que se debe básicamente a la sangre vieja que se va colectando en su interior.

La endometriosis posmenopáusica es rara, su incidencia es del 2%. Se han descrito cambios malignos en entre el 0.7 y el 1% de las lesiones y aunque puede darse en cualquier implante, es en el ovario donde sucede con más frecuencia (79%). Los tumores que aparecen con cierta frecuencia, son el carcinoma endometroide y el de células claras y predominan en la endometriosis ovárica. Las lesiones ajenas a las gonadales, se transforman más en adenocarcinoma de células claras o en adenosarcoma.

La endometriosis (implantes endometriales) en las cicatrices es rara, pero llega a ser una complicación de las cesáreas, episiotomías, laparotomías, laparoscopías y salpingoclasias, llegando a pasar hasta cinco años antes que se manifieste como un nódulo subcutáneo cerca de la cicatriz, con dolor y aumento de volumen durante la menstruación.

La *adenomiosis* es un problema común que se caracteriza histológicamente por la presencia de glándulas ectópicas y estroma del tejido endometrial que han penetrado al miometrio; habitualmente se asocia a hipertrofia de las fibras adyacentes del músculo liso. Posiblemente favorezcan esta implantación anormal, las lesiones que sufre la capa basal del endometrio normal, durante el embarazo, cesárea, legrado, y trauma uterino, pero también se ha pensando en la posible migración de éstas glándulas a través de los canales sanguíneos y linfáticos. Afecta tanto al útero no grávido como al grávido, pero permanece asintomática hasta en el 50% de los casos. Es rara y se encuentra de manera incidental en otros cambios patológicos del útero, entre los que se encuentra endometritis, pimetra e hiperplasia glandular o quística; sin embargo se trata sin duda de una entidad patológica bien definida. Es una causa de menorragia y amenorrea, cuya gravedad se asocia al grado de la penetración endometrial. Está frecuentemente asociada a leiomiomas, endometriosis, hiperplasia endometrial y carcinoma, y podría ser más frecuente en mujeres con antecedente de alguna intervención en el útero como la cesárea.

Se le encuentra en entre el 5% y el 70% de las mujeres entre la cuarta y la quinta década de la vida, pero depende desde luego de que sea sintomática o no. Los quistes adenomióticos (adenomiomas) se generan por la hemorragia menstrual extensa y repetida de las glándulas ectópicas; al crecer se identifican como masas quísticas que suelen ser intramurales, subserosas o submucosas. La transformación maligna es bastante rara, generándose en su caso, el adenocarcinoma endometroide.

Los *tumores del endometrio* suelen ser benignos y malignos. Se ha mencionado la asociación en varios de estos casos con la obesidad, lo que se explica porque el hecho de *padeecer* sobrepeso favorece la aromatización de androstenodiona hacia estrón, lo que ocasiona elevación de los niveles de estrógenos en el endometrio de mujeres obesas, premenopáusicas e infértiles.

Los *pólipos del endometrio* (PE) son crecimientos locales de glándulas y estroma endometriales, que se proyectan a la cavidad uterina y que tienen vasos sanguíneos muy típicos por sus paredes gruesas, lo que ayuda al diagnóstico. Su prevalencia en la población general es del 8%, y su patogenia se sigue discutiendo. Se encuentran receptores estrogénicos en los PE, tanto en mujeres pre como posmenopáusicas. También están elevados los niveles de un inhibidor de la apoptosis llamado Bcl-2, lo que apoya la teoría de *apotosis fallida*.

No es muy común que ocasionen lesiones premalignas ni cáncer, a excepción del carcinoma papilar seroso del útero (CPSU), del carcinosarcoma y del carcinosarcoma, éste último muy raro, reportándose sólo entre el 1 y el 3%. Poco se sabe de su comportamiento, algunos se han relacionado con hipertensión y pólipos cervicales. De vez en cuando se les relaciona con el uso de hormonales.

En ocasiones existen lesiones polipoideas como el lipoadenofibroma, que está compuesto principalmente por estroma fibroso de colágena poblado con glándulas dilatadas y apiñadas que ocasionalmente están cubiertas con un epitelio proliferativo, mezcladas con abundante tejido adiposo maduro.

Los *tumores malignos del endometrio* son las neoplasias ginecológicas malignas más comunes. Las mujeres con esta patología se presentan con hemorragia post o perimenopáusica o irregular.

El *adenocarcinoma endometroide* (ACEn) es el más común y en ocasiones se designa como tipo I. Crece en un ambiente de hiperplasia por lo que es el más diferenciado y con mejor pronóstico. Aunque quedan muchas dudas, parece ser que el asunto de su origen radica en mutaciones de los genes PTEN y K-ras e inestabilidad microsatelital en la mayoría de los casos.

Existen otras variedades *no endometrioides*, denominadas tipo II que son menos diferenciadas, asociadas a endometrio atrofiado y con más propensión a dar metástasis. Entre ellas se encuentran el carcinoma papilar seroso del útero (CPSU), el carcinosarcoma (CS) y el carcinoma de células claras (CCC). Estas variedades también conocidas como de alto grado, los que a diferencia del ACEn que es influenciado por los estrógenos y que habitualmente se genera dentro de un endometrio hiperplásico, a menudo **no** tienen receptores estrogénicos y pueden generarse en un endometrio atrófico, además el CPSU y el CS se llegan a originar en pólipos endometriales. Afortunadamente sólo representan entre el 10 y el 15% de todos los tumores endometriales, habiéndose detectado en ellos mutaciones

del gene p53, seguido de la inactivación de los genes supresores de tumor p16 y beta-catenina.

Es obvio que los tipos I y II están separados no sólo por características clínicas y de pronóstico sino por diferentes alteraciones moleculares que evolucionan a través de un sendero dualístico de la patogénesis molecular.

Por lo anterior se entiende el por qué no es raro que el CU se detecte en mujeres entre los 40 y los 70 años con un promedio de 60 y con un riesgo de desarrollar la neoplasia de 1 en 40 durante su tiempo de vida. Sólo el 8% ocurre en mujeres menores de 45 años y el 25% lo hace en mujeres premenopáusicas. Parece ser más común en países urbanizados y afecta a todas las capas sociales.

El principal riesgo para que se presente es la exposición aumentada a estrógenos, por lo tanto incrementan el peligro de manera muy significativa, la menopausia tardía, baja paridad, obesidad (generación de estrógenos), manejo con estrógenos, anovulación y el síndrome de ovario poliquístico. Por ello, las mujeres premenopáusicas jóvenes que tienen algunos de esos riesgos, asociadas a irregulares menstruales, deben ser evaluadas como se hace en las mujeres postmenopáusicas con hemorragia. Los tumores secretantes de estrógenos ováricos pueden incrementar el peligro. Otro factor de riesgo es el cáncer hereditario de colon no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

La detección oportuna es importantísima ya que si se hace en los estadios iniciales cuando está confinado al útero, la sobrevida es de más del 90%. La ventaja reside en que la hemorragia uterina anormal avisa, debiéndose tomar de inmediato una biopsia de endometrio. Habitualmente se presenta como una isla de tejido endometrial difusa en uno o más focos en la porción superior del endometrio, cursando con necrosis y ulceración que producen hemorragia. Lógicamente, a medida que crece la masa, lo hace el útero. Habitualmente la estructura es uniglandular y uniforme, y dentro de los cambios que se reconocen, se encuentran en exceso figuras mitóticas e hiper cromatismo. Algunas veces se trata de una estructura celular sólida, otras con formaciones papilares y algunas cribiformes con un patrón en cedazo. Algunas glándulas exhiben focos de metaplasia escamosa.

En los últimos años se ha empezado a manejar el concepto de neoplasia endometrial intraepitelial (NEIE), la que se define por sus características histopatológicas, el riesgo de cáncer y algunas alteraciones moleculares genéticas específicas. En el 41% de los que se hace el diagnóstico de NEIE se presenta durante el primer año carcinoma endometrial, pensándose que representa un tumor sincrónico ya existente al momento de la biopsia. Si no se encuentra cáncer en el primer año, las pacientes siguen teniendo riesgo de hasta 45 veces más para desarrollarlo. Las lesiones NEIE se caracterizan por sus glándulas apiñadas con una proporción glándula-estroma mayor de 1 y con más de 1 mm en su diámetro mayor. Muchas de ellas son focales, pero en el 20% de los casos todo el endometrio está comprometido.

Enfermedades del músculo liso del utero (miometrio)

Las *malformaciones arteriovenosas uterinas* (MAU) son raras, habitualmente se manifiestan por hemorragia transvaginal intermitente, pero a veces es tan seria

que puede poner en peligro la vida. Se clasifican como congénitas o adquiridas. Es posible que las congénitas se ocasionen por la detención, durante la etapa embrionaria, del desarrollo normal de los vasos lo que explica por qué están compuestas, dentro del miometrio, por muchos canales vasculares de diversos calibres y comunicaciones fistulosas. Las adquiridas que son las más comunes, pueden ser debidas a trauma por legrado, cesárea o DIU, lo que genera una fistula arterio-venosa entre vasos miometrio. De vez en cuando se asocian con el coriocarcinoma u otras neoplasias ginecológicas incluyendo al cáncer cervical. En algunas ocasiones, raras afortunadamente, es una de las causas de hemorragia transvaginal durante el primer trimestre del embarazo e incluso llegan a ser motivo de aborto espontáneo. Habrá que tenerles en mente en cualquier caso con hemorragia postaborto, sobretodo que persista y se tiene la certeza se haber extraído todos los restos.

Los *leiomiomas uterinos* se pueden considerar como los tumores pélvicos más frecuentes, ya que se diagnostican en entre el 20% y el 30% de las mujeres, sumando a ello la misma proporción en los casos de autopsia sin diagnóstico clínico previo; popularmente se les conoce como *miomas* o *fibromas*.

Se trata de tumores de músculo liso, benignos, bien circunscritos y combinados en mayor o menor proporción con tejido conjuntivo fibroso. Sólo en el 20% de las mujeres en edad reproductiva llegan a ocasionar síntomas. La mayoría se localizan en el fondo del cuerpo uterino, pero se pueden encontrar pegados a las trompas uterinas, dentro del ligamento redondo y en el cuello. En promedio constituyen el 30% de todas las indicaciones de histerectomía. Se sabe que el miometrio de los fibromas tiene más receptores estrogénicos que el normal, lo que explica por qué al responder a los estrógenos, son más comunes en la edad reproductiva o entre aquellas mujeres que han sido expuestas a periodos largos y continuos de estrógenos. Es posible que exista algún factor hereditario predisponente ya que tienen una prevalencia mayor en las mujeres de razas específicas, entre gemelas y así como entre familiares en primer grado. Es posible que existan algunas anomalías cromosómicas tumor-específicas, que podrían inducir una mutación citogenética cuya expresión no solo altera, sino que incrementa la respuesta del miometrio a las hormonas esteroides, lo que refuerza el crecimiento de los miomas.

Tradicionalmente se les ha clasificado como submucosos (por debajo del endometrio), intramurales (dentro de la masa del miometrio) o subserosos (por debajo del peritoneo). Se acepta que de inicio todos se originan en el miometrio y a medida que crecen siguen unidos a él por medio de un pedículo de espesor variable, el que determina por su ubicación la dirección hacia la que se dirige. El 1% llegan a crecer en el cuello de la matriz. El color pálido tan característico de los miomas y su firmeza, se deben a la excesiva producción de colágena. Ocasionalmente se llega a prolapsar a través del cérvix algún fibroma submucoso con un pedículo largo.

La relación entre los leiomiomas uterinos y los leiomiomas sarcomas es incierta. Aún es debatible la transformación de un mioma benigno en un sarcoma, sin embargo se encuentran en algunos casos de manera concomitante, pero los leiomiomas sarcomas exhiben, marcadores tumorales diferentes, lo que orienta hacia una aparición independiente. Lo que si es más o menos aceptado es que la transformación es

extraordinariamente baja (0.04 a 7%), aunque el riesgo podría aumentar con los años. Sin embargo, a pesar que para hacer el diagnóstico de leiomioma se requiere del estudio histopatológico, un “mioma” que crece rápidamente debe considerarse como sospechoso, sobre todo si esto ocurre en una mujer menopáusica.

Los *lipoleiomiomas* son tumores benignos del miometrio compuestos de una mezcla de adipocitos y fibras de músculo liso. En algunas ocasiones llegan a ser bastante grandes (gigantes) y se considera que pueden estar asociados a alteraciones metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo y otras). En ocasiones se encuentra un lipoma puro.

Los *sarcomas uterinos* son tumores de origen mesodérmico y son mucho menos frecuentes que las lesiones malignas del endometrio, representando tan sólo del 2 al 8% de todos los cánceres del útero. Entre ellos se incluyen leiomiomas, tumores mixtos mesodérmicos (mullerianos) malignos (TMMM) y algunas otras neoplasias más raras como los sarcomas del estroma endometrial y los rhabdomiomas. Su tendencia es a manifestarse después de la menopausia, el promedio de edad de las mujeres en las que se identifican es de entre los 50 y los 60 años, es decir 10 años más de los fibromas. De hecho se debe sospechar en toda mujer anciana, con un “mioma” que crece rápidamente y que está asociado a hemorragia transvaginal.

Los más comunes son los leiomiomas, rara vez se diagnostican antes de la cirugía.

Los TMMM en realidad son un subtipo histológico del cáncer endometrial que contiene elementos tanto carcinomatosos como sarcomatosos y es tan grave que la supervivencia a 5 años es de sólo entre el 33 y el 39%. Aún con los mejores esquemas de quimioterapia sólo se logra un intervalo libre de progresión de la enfermedad de <6 meses.

Los anexos del útero.

Antes de entrar en detalles particulares de la patología individual es conveniente discutir a una infección polimicrobiana de la mujer que se conoce como *enfermedad pélvica inflamatoria* (EPI).

La EPI se caracteriza por la inflamación del trayecto genital superior e incluye, además de la endometritis, a la salpingitis y peritonitis pélvica, así como a la formación esporádica de abscesos tubo-ováricos (ATO). Las EPI afectan con mayor frecuencia a mujeres jóvenes, sexualmente activas y en la edad reproductiva. La mayoría son ocasionadas por las bacterias responsables de las ya multicitadas ETS como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, aunque en la mayoría de los estudios no se pueden documentar los patógenos transmitidos por vía sexual. La EPI, se puede clasificar en aguda, subaguda o subclínica. No es una enfermedad banal ya que incluyendo pero no limitando al factor de infertilidad tubaria, embarazo ectópico y dolor crónico pélvico, el diagnóstico y tratamiento implican a los servicios de salud un costo enorme. Entre los factores de riesgo se encuentran baja escolaridad, más de una pareja sexual 30 días anteriores a la presentación clínica, edad menor a 18 años al inicio de la vida sexual activa, infección previa por gonococo o clamidia y además de coito durante la menstruación, así como no emplear algún método de planificación sexual incluyendo los de barrera. Las duchas vaginales no solo son un factor de

riesgo para vaginosis, también lo son para EPI. Ocasionalmente se encuentran algunos anaerobios como *Prevotella*, *Bacteroides* y *Peptostreptococcus*.

En los casos agudos se puede presentar el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis con las típicas adherencias de la cápsula hepática con la pared abdominal anterior.

Los *ATO* son una de las complicaciones más serias de la EIP. Cursa con gran morbilidad y puede llegar a ser mortal. Se trata de una masa inflamatoria que compromete a la trompa y al ovario, pero a menudo está rodeado por otras estructuras. Además de las manifestaciones de la EPI se encuentra una masa bien definida; en algunas ocasiones cursa con cuadro febril de origen desconocido. No son raros la hemorragia y el flujo transvaginal, además del cuadro febril y en ocasiones un cuadro de peritonismo. Se insiste en el hecho, de que aunque *N. gonorrhoeae* sea quizá el más responsable de estos casos, rara vez se le aísla (3.8%) de la cavidad del absceso lo que hace evidente que su acción parece ser más de facilitador dentro de la pelvis ya que no es difícil aislarlo en las muestras cervicales; el resto de las bacterias que se identifican, son las ya mencionadas especies en la EPI, *E. coli*, *Prevotella*, *Bacteroides* y *Peptostreptococcus*. Cuando se rompe genera peritonitis y es una indicación para cirugía de urgencia.

Las trompas uterinas.

Las *salpínges* (Gr. *Salpinx* = tubo), trompas uterinas o trompas de Falopio son sujetas de patología propia, entre las que se encuentra salpingitis, hidrosalpinx, endometriosis, abscesos y torción.

En muchos casos la *salpingitis* puede ser aguda o crónica. En la mayoría no se detectan las bacterias que las producen, en algunos casos existe el antecedente de aborto o parto y ya se mencionó su participación en la EPI. En los cuadros agudos, las trompas se ven edematizadas, rojizas y la manipulación permite identificar el escape de pus a través del orificio de la fimbria. Cuando éste se bloquea, se genera una dilatación importante del oviducto, al que se denomina *piosalpinx*. Como secuela de la fase aguda, la crónica se debe a la persistencia de inflamación de bajo perfil, en la cual se encuentra en el endosalpinx, un infiltrado linfocítico con la proliferación de tejido fibroso vascularizado. Esto llega a ocluir la luz de la trompa, la que por un lado genera infertilidad y por otro ocasiona el acúmulo de un líquido claro con gran dilatación del conducto a lo que se llama *hidrosalpinx*, el que también puede ser secundario a problemas del desarrollo como estenosis congénita del oviducto u ocasionalmente después de su ligadura con fines de planificación familiar o histerectomía con conservación de los anexos. Esto también llega a suceder en pacientes a los que se les induce la ovulación, ya que ello incrementa las secreciones debido a la estimulación multihormonal que puede ocasionar la distensión de una trompa ocluida. El hidrosalpinx predispone a la torsión de la trompa. Se caracteriza por obliteración del extremo fimbriado de la trompa y la dilatación de la misma.

La *tuberculosis en las trompas de Falopio* ocasiona salpingitis granulomatosa caseosa y se acepta que aún en los países desarrollados, es causa de infertilidad en el 1% de los casos, mientras que algunos en vías de desarrollo llega a ser de más

del 10%, lo que no es de sorprender, ya que de los órganos genitales femeninos en general se afectan por esta infección, la que compromete en orden decreciente a los oviductos (95%), endometrio (50-60%), ovarios (20-30%), cérvix (5-15%), miometrio (2.5%) y vulva/vagina (1%).

Al inicio de la infección, el diámetro de los oviductos es normal y los cambios se notan por la aparición de nódulos que dan la apariencia de una *salpingitis istmica nodosa*, como se denomina a la presencia de divertículos del endosalpinx en la capa muscular de la porción del istmo de la trompa. Se suelen formar adherencias entre los ovarios y otros órganos pélvicos con pérdida de las estructuras de la fimbria. La deformación de la trompa llega a ser verdaderamente grotesca.

Las *hidátides de Morgagni* son remanentes embrionarios del conducto de Müller y en ocasiones pueden ser causa de torsión de los anexos.

Los *tumores primarios* de las trompas son raros; entre los benignos se encuentran fibromas, adenomas, y claro, leiomiomas. Los malignos pueden ser primarios o secundarios.

Los *primarios tubarios*, representan <2% de los casos de las neoplasias genitales en la mujer. Se deben seguir ciertos criterios para poder catalogares como tal, como por ejemplo de si la trompa como el ovario están incluidos en la tumoración la mayor parte de ella debe localizarse en el oviducto, o bien que exista pleno compromiso de la mucosa y que histológicamente tenga un patrón papilar, debiendo además estar invadida la totalidad de la pared, pero con una clara identificación de la zona de transición entre el epitelio benigno y el maligno. En general, la supervivencia de estos tumores a cinco años, es de entre el 50 y el 60%, presentándose durante los primeros dos años las recurrencias, las que mayoritariamente son extrapélvicas.

La presencia de un tumor sincrónico de la trompa con otro ginecológico es rara, pero cuando sucede habitualmente es con el de endometrio, aunque existen algunos datos para sostener también su relación con cáncer de mama.

Lesiones de los ovarios.

Las gónadas femeninas rara vez se inflaman, aún en situaciones como la EPI en la cual puede existir pus libre en la pelvis, los ovarios permanecen inmutables. Sin embargo existen algunos problemas inmunológicos que sí le afectan, como son las ooforitis eosinofílica y la autoinmune linfocítica.

La *ooforitis eosinofílica* (Gr. *ōophoros* = que carga huevos) u ovaritis, se considera una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de cientos de microabscesos compuestos exclusivamente por eosinófilos, demostrándose por medio de tinciones de reactividad inmunohistoquímica infiltración por células T. Además de identificarse eosinófilos intactos, se pueden reconocer depósitos extracelulares de su proteína mayor básica. Se le ha asociado a la infección por *S. stercoralis*, habiéndose reportado su hallazgo en frotis cervicovaginales, a los que se ha considerado como contaminados. Además de *S. stercoralis* en algunos casos de EPI grave se ha encontrado *Trichuris trichiura*. Esta es una nueva entidad que debe sumarse a la lista de otras causas de síndrome de dolor pélvico inexplicable.

La *ooforitis autoinmune* (OAU) se ha considerado como una de las causas de insuficiencia primaria del ovario (IPO); existen otras etiologías, además de

las idiopáticas entre las que se encuentran las secuelas de cirugía, radioterapia, quimioterapia, aberraciones cromosómicas, mutaciones genéticas e infecciones virales.

La OAU es responsable de entre el 4 al 5% de los casos de IPO y se hace evidente por la presencia de anticuerpos circulantes contra células esteroides, los que van dirigidos contra las enzimas esteroidogénicas como la 21 β -hidroxilasa y la 17 α -hidroxilasa. Desde luego que para hacer el diagnóstico de esta enfermedad autoinmune, se deben demostrar los anticuerpos respectivos, ya sea mediante inmunofluorescencia indirecta o en secciones criostáticas del ovario, las suprarrenal o la placenta. Los anticuerpos en cuestión se identifican en las células de la teca del folículo en crecimiento, sin que se “pinten” en los folículos primarios ni en las células de la granulosa de los folículos secundarios o terciarios.

También se han reportado casos de IPO asociados a infecciones virales particularmente *papera*, lo que es mucho más raro que el compromiso de los testículos. De hecho, por cada 27 casos reportados de orquitis, sólo existe uno de ooforitis.

Los *quistes del ovario* son frecuentes. En 1 de cada 2,635 nacimientos femeninos se identifican quistes ováricos, los que se consideran como *prenatales*, sin embargo, su hallazgo en autopsias de neonatos o de abortos, ubican su frecuencia en hasta el 30% de los nacimientos fetales. Son funcionantes ya que el ovario está siendo estimulado por las gonadotropinas fetales, los estrógenos maternos y la gonadotropina coriónica placentaria. Se piensa que la enorme mayoría desaparecen espontáneamente a los tres meses de edad. Algunos llegan a ser de más de 10 cm, en estos casos en particular, de persistir, se deberá considerar la cistectomía con conservación de tejido ovárico.

Los *quistes prepuberales*, en la infancia y la niñez también se consideran como activos. Estos se originan por la estimulación gonadotrópica lo que ocasiona actividad folicular. Hasta en el 80% en niñas de entre un año y 24 meses y el 68% en aquellas entre los 2 y los 10 años, se han demostrado quistes con un tamaño promedio <7.5 mm. La mayoría no exceden los 9 mm en ovarios y tienen un volumen promedio de 1 cm³. Ocasionalmente son funcionantes secretando estrógenos, por lo que llega a presentarse hemorragia transvaginal y desarrollo mamario. De asociarse a manchas grandes cutáneas café con leche, es conveniente pensar en el síndrome de McCune-Albright. En caso de que existan ovarios poliquísticos habrá que pensar en hipotiroidismo.

Los *quistes en las adolescentes* se presentan en el ambiente fisiológico del periodo premenarquia, el que a menudo está asociado a anovulación. Por ello estos quistes suelen ser el resultado de la anovulación o de una falla en la involución. La mayoría se resuelven espontáneamente. En caso de que ello no suceda entonces habrá que pensar en masas paratubarias, tumores benignos, endometriomas o complicaciones de la EPI como el hidrosálpinx y el ATO.

A partir de la adolescencia, es normal encontrar *quistes foliculares* los que son además de funcionales totalmente normales. Los folículos se vuelven quísticos al alcanzar 3 cm o más de diámetro. No se sabe aún si estos son el resultado de que no se rompan para liberar su óvulo o si son folículos no dominantes que no siguen el

proceso normal. Habitualmente tiene una pared delgada, contienen un líquido claro y rara vez exceden los 15 cm.

Los *quistes del cuerpo lúteo* se originan de los folículos de Graaf (1641-1673). Al igual que los precedentes, sólo se llaman quistes cuando alcanzan los 3 cm de diámetro. La mayoría de ellos son asintomáticos y alcanzan en promedio los 4 cm. Dos o tres días después de la ovulación, de manera normal la granulosa se ve invadida por unos capilares de paredes delgadas que sangran espontáneamente con lo que el cuerpo lúteo maduro se llena de sangre. Habitualmente ésta se absorbe quedando en el centro una cavidad que forma el espacio del quiste. Cuando la hemorragia es excesiva, rebasa la capacidad de los mecanismos de reabsorción por lo que siguen creciendo hasta llegar a ser tan grandes que empiezan a doler, de seguir aumentando de volumen se rompen las paredes ocasionando hemorragia intraperitoneal más o menos importante. Dado que el cuerpo lúteo secreta progesterona, la hemorragia menstrual puede ser normal o atrasarse dependiendo de cuanto le tome a la progesterona del quiste estabilizar el recubrimiento endometrial. Precisamente la triada de Halban, consistente en *manchado vaginal, dolor unilateral y masa pélvica*, describe paso a paso la presencia de quistes con cuerpo lúteo.

Los *quistes luteínicos de la teca* son los menos funcionantes. La mayoría son bilaterales y generan crecimiento ovárico bilateral el que llega a ser bastante importante. Éstos se generan por la prolongada luteinización generada por la gonadotropina coriónica humana. Los quistes son múltiples y llegan a ser de 1 a 10 cm. La estimulación de los regímenes de reproducción asistida puede ser un factor desencadenante, lo mismo sucede con cualquier situación que ocasione de manera sostenida la producción de la gonadotropina, por lo que pueden ser concomitantes con embarazos molares, coriocarcinomas y otros tumores secretantes de la hormona.

El *síndrome de ovario poliquístico* (SOPQ), actualmente debe considerarse como una alteración fisiológica de naturaleza heterogénea que se genera por la sobreproducción de andrógenos, sobre todo en ovario, y que está asociada a resistencia a la insulina. Este síndrome se caracteriza por oligo-amenorrea y datos de hiperandrogenismo. Es importante reconocerlo temprano, ya que dado que muchas mujeres que lo padecen inician sus síntomas en la adolescencia, de manejarse adecuadamente, podrían prevenir sus secuelas a largo plazo.

La prevalencia del SOPQ en la población general es del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Sus causas se siguen desconociendo pero se sabe que es el responsable del 70% de los casos de infertilidad anovulatoria. Histológicamente los ovarios presentan una miríada de quistes foliculares con hiperplasia de la teca interna. El factor clave parece ser la resistencia a la insulina, tan es así que actualmente una de las drogas más útiles en su manejo es la metformina y, desde luego, la pérdida de peso.

Los *quistes de chocolate* son secundarios a la endometriosis ovárica.

Tumores del ovario (TO)

Estos se diferencian por su célula de origen, como son el epitelio superficial, las células germinales y el estroma. Obviamente existen lesiones neoplásicas benignas,

malignas de las que por cierto el 90% son de origen epitelial, y como en otros sitios de la economía, también hay metastásicas.

Entender la biología de los *tumores epiteliales* es por demás complicado, por el simple hecho que el no ha quedado claro del todo, el origen del tejido del que se derivan. Son bastante similares a su contraparte epitelial de sitios extraováricos del trayecto reproductor femenino. Las tres variedades ováricas más comunes son los tumores serosos, endometrioides y mucinosos, desde el punto de vista morfológico son idénticos a los que se originan de las trompas de Falopio, endometrio y endocervix respectivamente. Pero ninguna de las células normales que constituyen al ovario les son semejantes, en consecuencia ¿de donde se originan los tumores epiteliales del ovario?

Al corte de la gónada, se demuestran sus propiedades relacionadas con la reproducción, es decir el cuerpo lúteo que se abomba sobre la superficie y varios folículos en desarrollo. Los elementos restantes son microscópicos e incluyen a las células germinales, rodeadas de células primordiales foliculares en el estroma ovárico y las células hiliares que son androgénicas. El órgano está cubierto por un mesotelio. Ninguna de las mencionadas se parecen como ya se señaló a las tubarias, endometriales o cervicales.

Casi todos los tumores ováricos mucinosos, benignos y malignos son quísticos, aunque algunos pobremente diferenciados tienen componentes sólidos. Todos los TO serosos benignos son quísticos. Con alguna frecuencia se encuentran microquistes dentro del ovario, pero su origen es controvertido y actualmente se les considera como anormales.

Los quistes que son menores de 1 cm de diámetro, están revestidos frecuentemente de una capa celular que se parece al epitelio celómico en la superficie de la gónada, de ahí la idea que se derivan de invaginaciones que quedan atrapadas dentro del parénquima ovárico; a estos a menudo se les llama quistes de inclusión. El ovario, también puede albergar otros más que tienen recubrimientos semejantes al de las trompas de Falopio, endometrio o endocervix. A éstos se les llama *quistes metaplásicos* ya que existe la noción de que podrían representar quistes de inclusión, que están reprogramados para su diferenciación a través del proceso denominado metaplasia. Estos quistes se han considerado, por simple acuerdo, como neoplásicos cuando tienen más de 1 cm y a partir de ese tamaño, si están recubiertos de células epiteliales parecidas a las de las trompas se les llama cistoadenomas serosos, de asemejarse a las glándulas endometriales se catalogan como endometriomas y si están recubiertos con epitelio similar a la del endocervix son calificados como cistoadenomas mucinosos. Estas lesiones se consideran respectivamente la contraparte benigna de los carcinomas ováricos serosos, endometrioides y mucinosos.

Por otro lado, es por demás interesante el hecho que se puedan encontrar lesiones benignas tumorales fuera de los ovarios, que son idénticas a las intraováricas, como los cistoadenomas paratubarios y paraováricos. Igualmente se encuentran tumores idénticos histológicamente a los carcinomas del ovario, fuera de los mismos e incluso pueden desarrollarse en mujeres a las que se les efectuó ooforectomía varios años antes, por otras causas no relacionadas con tumores.

Otro hecho interesante que debe ser resaltado, es que las células germinales no se desarrollan en el epitelio del celoma y que aunque aún se debate su origen, existe evidencia morfológica, funcional y molecular de que son de origen mesonéfrico.

Todos los tejidos a los que se parecen los tumores epiteliales ováricos, incluyendo además los revestimientos de los oviductos, endometrio y endocervix, comparten un origen embriológico común, que de manera muy evidente, no se relaciona con el del ovario. Se derivan de las estructuras müllerianas (paramesonéfricas), de los que no hay equivalente en los varones ya que como se recordará, los testículos producen la sustancia inhibitoria. Los dos tubos müllerianos se fusionan y su porción distal da origen al tercio superior de la vagina, al cuello y al cuerpo del útero. Los proximales no se fusionan y dan origen a las trompas. Los dos tercios inferiores de la vagina se desarrollan por la invaginación de la piel con lo que se acaba por unir a los conductos müllerianos. El epitelio estratificado que cubre a la porción inferior de la vagina acaba por irse expandiéndose hacia arriba empujando la frontera con el epitelio mülleriano que termina marcando la transición entre el endo y el exocervix.

Lo que sorprende es que algunos tumores considerados de origen ovárico primario, se parezcan a los que se originan de varios segmentos de los conductos paramesonéfricos, a pesar de que embriológicamente el ovario no tiene nada que ver con ellos.

Las similitudes no sólo son morfológicas, ahora se sabe con certeza que los carcinomas serosos, endometrioides y mucinosos del ovario, expresan genes HOX iguales a las células epiteliales de las trompas, endometrio y endocervix respectivamente. Por ello es lógico pensar que estos tumores se originan de epitelio mülleriano y no del celómico.

Neoplasias benignas del ovario.

Suelen ser epiteliales, de células germinales o de células del estroma. Algunos llegan a ser endometriomas.

Las *epiteliales* son los *cistoadenomas serosos* y mucinosos, además del de células transicionales.

El 25% son *cistoadenomas serosos*; en el 20% de los casos son bilaterales y pueden ser uni o multilobulados. Histológicamente están recubiertos por una sola capa de epitelio aplanado o de células columnares con ciertas frecuencias ciliadas, semejantes a las que recubren a los oviductos. Algunos llegan a tener algunas proyecciones papilares en la pared del quiste y otras tienen algún componente fibroso por lo que se llaman *cistoadenofibromas*.

No tienen la firma molecular de las neoplasias verdaderas, lo que indica que se podrían desarrollar de inclusiones epiteliales. Específicamente los *cistoadenomas* tienden a ser diploides, no tienen mutaciones *BRAF* ni *KRAS* y rara vez son clonales, a diferencia de los tumores serosos verdaderamente neoplásicos de baja malignidad. Se especula en el sentido que la gran actividad proliferativa de los *cistoadenomas serosos*, se puede comparar con la de la superficie epitelial ovárica normal, lo que podría estar relacionado a la presión hidrostática sostenida sobre el recubrimiento epitelial. Dado que son lesiones que tienen la tendencia a ser persistentes, deben

researse. En caso de que sean <6 cm si su apariencia no cambia durante algún tiempo, es aceptable el manejo conservador.

Los *cistoadenomas mucinosos*, en contraste con los anteriores, desde el inicio se consideran como neoplasias verdaderas. La pared del quiste está formada por una sola capa de epitelio columnar que se diferencian siguiendo la ruta cervical o intestinal. Contienen material mucinoso espeso y a menudo son multilobulados llegando a formar una estructura en panal de abejas con tabiques delgados. Llegan a crecer bastante y el tamaño promedio es de 13 cm. Algunos pueden ser bastante grandes, habiéndose descrito algunos verdaderamente masivos. Habitualmente son unilaterales, pero en entre el 2 y el 5% de los casos pueden ser bilaterales, estando asociados a veces con teratomas quísticos maduros y tumores de Brenner (1877-1969). Deben removerse ya que además de su efecto de masa, pueden sufrir torsión; durante la cirugía debe revisarse el apéndice ya que pueden concurrir con mucocelos; ante la menor duda es conveniente efectuar apendicectomía.

El *tumor de células transicionales* (Brenner) en ocasiones es un hallazgo fortuito al estar asociado a otras neoplasias ováricas. Habitualmente son pequeños, unilaterales y son sólidos con una apariencia verticilada al corte. Microscópicamente son muy semejantes al urotelio lo que indica una diferenciación wolffiana más que la mulleriana descrita en los anteriores. Expresan consistentemente p63 lo que también sucede en el urotelio normal y los carcinomas de células transicionales lo que contrasta marcadamente con otras neoplasias ováricas. Esta expresión tan particular puede ayudar a efectuar el diagnóstico y sugiere el papel de este tumor en la carcinogénesis. Dado que son tumores sólidos, deben researse.

Los de *células germinales* son los teratomas maduros y el llamado estruma (L. bocio) ovárico.

Los *teratomas maduros quísticos* se originan de células germinales totipotenciales y están compuestos de tejidos derivados de una o más de las tres capas germinales primitivas. Actualmente se acepta la teoría partenogénica que se sustenta en la distribución anatómica de estos tumores, sobre las líneas de migración de las células primordiales primitivas desde el saco vitelino hacia las gónadas primitivas. Los estudios citogenéticos sostienen más el origen desde una sola célula germinal después de la primera división meiótica.

Estos teratomas son los tumores ováricos más frecuentes, y se presentan más comúnmente entre la segunda y la tercera década de la vida, siendo bilaterales entre el 8 y el 14% de ellos, con un diámetro promedio de 5 a 7 cm, aunque pueden ser mucho más grandes. Habitualmente se encuentran rellenos de material caseoso y pelos. Además existe un nódulo sólido que se proyecta hacia la luz del quiste, conteniendo dientes y hueso, al que se le conoce como protuberancia de Rokitansky (1804-1878). Histológicamente, se identifican tejidos de las tres capas germinales incluyendo tejidos adiposo, tiroideo y neural, de las mucosas pulmonar e intestinal, además de hueso, cartílago, dientes y músculo liso.

Entre sus complicaciones se encuentra la torsión, ruptura, infección, anemia hemolítica y degeneración maligna. Cuando algo de su contenido se va escapado lentamente hacia la cavidad peritoneal, se produce una peritonitis granulomatosa que es difícil, por lo menos macroscópicamente, de diferenciar de implantes

malignos. La infección y la anemia hemolítica autoinmune se alivian de inmediato con la resección. En su forma pura, son benignos, pero entre el 0.1 y el 1.4% se da la transformación maligna la que se presenta más, aunque no exclusivamente, en el componente escamoso. Se deben resecar con gran cuidado para evitar salpicar con su contenido a la cavidad peritoneal, ya que de darse, además del riesgo de generar peritonitis química, existe la posibilidad de recurrencia.

El calificativo *estruma ovárico*, se emplea para describir a un teratoma compuesto primordialmente de células tiroideas. El 20% de los teratomas “clásicos” tienen también este tejido, pero no de manera exclusiva. Es raro y se presenta habitualmente durante la quinta década de la vida. Se pueden presentar como una masa palpable, ascitis sola o acompañada de hidrotórax, con lo que se integra el síndrome de Meigs (1892-1963)-Salmon (n.1904) (SMS), crecimiento del tiroides cervical e hipertiroidismo. Son tumores sólidos de color café o café verdoso.

Los *tumores de las células del estroma* son los tecomas y los fibromas. Tradicionalmente ambos se han descrito dentro de mismo un espectro histológico, pero la evidencia actual indica que provienen de orígenes distintos, de tal manera que los tecomas se originan de la médula ovárica ya que histológicamente se detectan arterias, linfáticos y mastocitos y claro, también tiene estroma esteroideogénico como la médula. En contraste la estructura de los fibromas recuerda a la corteza ovárica con sus largos fascículos de fibroblastos y fibrocitos *sin* arterias, vasos linfáticos ni mastocitos. En consecuencia seguramente los tecomas provienen del estroma de la médula y los fibromas lo hacen del estroma de la corteza.

Los *tecomas* son tumores de células que se parecen a las de la teca y contienen lípidos. Son masas unilaterales, sólidas y de color amarillento. El 80% de presentan en mujeres postmenopáusicas y a menudo producen estrógenos, por lo que el 60% de las mujeres se presentan con hemorragia transvaginal y el 21% con cáncer de endometrio.

Los tecomas luteinizados contienen células de tipo esteroideo que se parecen a la teca luteinizada con un fondo fibroso; se encuentran en mujeres con edad promedio de 46 años y sólo la mitad producen estrógenos. Algunos no son funcionales y los menos producen andrógenos.

Los *fibromas* también son tumores benignos del estroma. Están compuestos de células en huso, por demás parecidas a los fibroblastos productores de colágena. Se presentan más en la mitad de la vida y pueden ser desde microscópicos hasta bastante grandes, aunque son asintomáticos y no producen hormonas. Sin embargo pueden presentarse con el síndrome de Meigs o de Gorlin.

En el SMS se detecta ascitis, hidrotórax unilateral y tumor fibroso del ovario, todo lo que desaparece con la ooforectomía. La CA-125 está tan elevada que puede alcanzar valores hasta de 5000 IU/ml. Es posible que la ascitis se deba a la que el tumor exuda fluido mucho más rápido, que la capacidad de absorción del peritoneo.

Con el síndrome de Gorlin, que también se conoce como síndrome de nevo de células basales, los fibromas ováricos que son bilaterales, multinodulares y son tan calcificados que en ocasiones se distinguen en las placas simples de abdomen, se

asocian a carcinoma de células basales que aparece a corta edad, queratoquistes en la mandíbula y calcificaciones de la duramadre.

Neoplasias malignas de los ovarios.

En general afectan a mujeres mayores, de hecho, la edad promedio de los pacientes con cáncer de ovario es de 60 años. El factor de más riesgo es sin duda, el antecedente familiar de cáncer del ovario y de la mama, aunque sólo se puede identificar alguna predisposición genética en el 5% de las mujeres afectadas, la que se ubica en la herencia de la mutación de los genes conocidos como *BRCA 1* y *BRCA 2* localizados respectivamente en los cromosomas 17q y 13 q. Es tan firme la asociación con la mutación, que se recomienda, una vez que han satisfecho su paridad, la ooforectomía preventiva en mujeres que la tienen. Las que no la aceptan deben ser vigiladas cuidadosamente. Otro factor de riesgo es la nuliparidad, pudiendo ser el que se deba a la ovulación ininterrumpida.

Basados en el grado de diferenciación, los tumores epiteliales se dividen en bien diferenciados (10%), medianamente diferenciados (25%) y pobremente diferenciados (65%). También se suelen dividir en las categorías invasiva (80%) y no invasivas o limítrofes (20%).

A las variedades serosa (50%), endometroide (20%) y mucinosa (20%), se suman el de células claras (10%) y el indiferenciado. Los cistoadenomas serosos con bilaterales hasta en el 50% de los casos, con edad promedio de presentación de 70-75 años; son tan grandes que se llega a confundir con ascitis. Los mucinosos se encuentran en mujeres entre los 75-80 años, y además de ser masas grandes están tabicados y tienen zonas sólidas en mayor o menor proporción. Los endometroides generalmente son masas sólidas y quísticas, bilaterales y pueden ser sincrónicos con carcinoma de endometrio. Los de células claras atacan a mujeres más jóvenes entre 55-59 años y son masas solitarias con quistes y nódulos murales vascularizados; puede estar asociado a endometriosis y en ocasiones aparece dentro de los endometriomas. Por último los poco diferenciados son sólidos, habitualmente bilaterales, con necrosis en varios grados.

El 20% de las neoplasias epiteliales son limítrofes (borderline), calificativo empleado para definir a tumores con bajo potencial de malignidad; las pacientes son de 10 a 15 años menores que aquellas con carcinoma epitelial invasor; pueden ser serosos o mucinosos.

En los serosos borderline, el riesgo de compromiso bilateral va del 25 al 60%; aquellos que tienen un componente micropapilar tienden a la recidiva. También puede recurrir como un carcinoma seroso de bajo grado muchos años después del primario.

En los mucinosos limítrofes, la lesión tiende a ser quística con tabiques, grande y unilateral aunque ocasionalmente llega a ser bilateral. Rara vez afectan al peritoneo o producen ascitis. En las mujeres que le padecen, además de una amplísima y meticulosa revisión de toda la cavidad abdominal para descartar la presencia de alguna otra neoplasia, invariablemente se debe efectuar apendicectomía en el mismo tiempo quirúrgico.

Entre los tumores *no epiteliales* se incluyen los malignos de células germinales y los de las cuerdas sexuales; no son muy frecuentes ya que constituyen tan sólo el 10% de estas neoplasias.

Los *tumores malignos de células germinales* son más frecuentes en mujeres jóvenes. Los subtipos más comunes son los disgerminomas, teratomas inmaduros y tumores del seno endodérmico.

El *disgerminoma* ovárico es el equivalente del seminoma testicular. Las pacientes se presentan con una masa unilateral predominantemente sólida con diferentes grados de necrosis y zonas de hemorragia. Más que siembras peritoneales da metástasis nodulares. El teratoma inmaduro también es bilateral, sólido con calcificaciones gruesas y ocasionalmente con grasa dentro de la masa. Los elementos maduros pueden coexistir en él mismo ovario y hasta en el 10% en el ovario contralateral. Da sus metástasis a lo largo de la superficie peritoneal.

Las *neoplasias de las cuerdas sexuales* son las más raras (1-2%). De todos los subtipos de estas neoplasias, el que más de encuentra es el de las células de la granulosa. Son sólidos y hormonalmente activos, lo que permite su diagnóstico temprano. Se dividen en los tipos juvenil y de adultas. Los de adultas, en mujeres en la perimenopausia se presentan con hemorragia uterina secundaria a hiperplasia endometrial inducida por estrógenos. Esta hiperplasia puede evolucionar a carcinoma de endometrio en entre el 5 y 25% de las pacientes. También pueden ser androgénicos y presentarse con virilización. Habitualmente son masas sólidas unilaterales. Pueden tener una apariencia esponjosa debida a quistes múltiples. Los tumores de las células de la granulosa tienen tal predisposición a la hemorragia, que hasta el 15% de las pacientes se presentan con hemo peritoneo ocasionado por la ruptura del tumor. La resección oportuna suele ser curativa, pero pueden recidivar a manera de implantes peritoneales años después del manejo inicial, los que tienen la característica de ser bien circunscritos, redondos u ovales y homogéneos, por lo que suelen confundirse con las asas intestinales y en consecuencia pasar desapercibidas.

Las *metástasis a los ovarios* son relativamente raras y constituyen el 5% de las gonadales femeninas. Son más comunes las de primarios gástricos, sobre todo los adenocarcinomas con células en anillo de sello, también conocidos como tumores de Krukenberg (1871-1946), le siguen las de cáncer de colon, páncreas, mama y melanoma; a menudo las lesiones son bilaterales.

Los linfomas en los ovarios son extraordinariamente raros y cuando suceden habitualmente es por enfermedad no-Hodgkin. Tienden a ser lesiones bilaterales y sólidas.

No hay que olvidar que, hasta muchos años después de la ooforectomía, pueden aparecer carcinomas primarios en el peritoneo, que podrían parecerse a la diseminación de un carcinoma ovárico con implantes peritoneales y ascitis; por supuesto que el antecedente quirúrgico orienta al diagnóstico

REFERENCIAS

1. Abdulamir AS, Hafidh RR, Kadhim HS, Abubakar F. Tumor markers of bladder cancer: the schistosomal bladder tumors versus non-schistosomal bladder tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:27.
2. Abel EJ, Pettus JA, Snow B. Laparoscopic marsupialization before inguinal repair of large abdominoscrotal hydroceles in infants: observation of natural history and description of technique. *Urology* 2009; 73(3):507-509.
3. Acar C, Gurocak S, Sozen S. Current treatment of testicular sex cord-stromal tumors: critical review. *Urology* 2009; 73(6):1165-1171.
4. Addiss DG, Brady MA. Morbidity management in the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: a review of the scientific literature. *Filaria J* 2007; 6:2.
5. Aguilar B, Villalobos M, Sotomayor M. Phyllodes tumor of the prostate. *Urology* 2009; 73(2):272.
6. Akbulut M, Zekioglu O, Terek MC, Ozdemir N. Lipoadenofibroma of the endometrium: a rare variant of benign mullerian mixed tumor. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(3):283-286.
7. Akbulut M, Soysal ME, Duzcan SE. Giant lipoleiomyoma of the uterine corpus. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(3):291-293.
8. Akhavan A, Yin M, Benoit R. Scrotal ulcer after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Urology* 2007; 69(4):778-10.
9. Akpo EE. Giant hydrocele—an epitome of neglect. *Afr Health Sci* 2005; 5(4):343-344.
10. Akram CM, Al-Marhoon MS, Mathew J, Grant CS, Rao TV. Primary localized AA type amyloidosis of urinary bladder: case report of rare cause of episodic painless hematuria. *Urology* 2006; 68(6):1343-1347.
11. Akyol I, Jayanthi VR, Luquette MH. Verrucous hemangioma of the glans penis. *Urology* 2008; 72(1):230-236.
12. Algaba F, Mikuz G, Boccon-Gibod L et al. Pseudoneoplastic lesions of the testis and paratesticular structures. *Virchows Arch* 2007; 451(6):987-997.
13. Allen D, Mishra V, Pepper W, Shah S, Motiwala H. A single-center experience of symptomatic male urethral diverticula. *Urology* 2007; 70(4):650-653.
14. Allen L. Disorders of sexual development. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):25-45.
15. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1310-1319.
16. Ansari MS, Singh P, Mandhani A et al. Delayed presentation in posterior urethral valve: long-term implications and outcome. *Urology* 2008; 71(2):230-234.

17. Armah HB, Parwani AV. Sarcomatoid urothelial carcinoma with choriocarcinomatous features: first report of an unusual case. *Urology* 2007; 70(4):812-814.
18. Atiq M, Budhani I, Snyder R, Safdar K, Khan A, Chauhan S. Pancreatic hydrocele: an unusual manifestation of severe acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2):393-395.
19. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16(1):221-235.
20. Balakumaran BS, Febbo PG. New insights into prostate cancer biology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(4):773-796.
21. Ballen KK, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-2004. A 31-year-old man with bilateral testicular enlargement. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2081-2087.
22. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(7):858-865.
23. Barbaro M, Oscarson M, Schoumans J, Staaf J, Ivarsson SA, Wedell A. Isolated 46, XY gonadal dysgenesis in two sisters caused by a Xp21.2 interstitial duplication containing the DAX1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3305-3313.
24. Barber T, Al-Omar O, McLorie GA. Cold knife valvulotomy for posterior urethral valves using novel optical urethrotome. *Urology* 2009; 73(5):1012-1015.
25. Barry MJ. Screening for prostate cancer—the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1351-1354.
26. Barsoum I, Yao HH. The road to maleness: from testis to Wolffian duct. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(6):223-228.
27. Beatrice J, Strebel RT. Giant calculi in urethral diverticula. *CMAJ* 2008; 178(8):994.
28. Bedir S, Kilciler M, Akay O, Erdemir F, Avci A, Ozgok Y. Endoscopic treatment of multiple prostatic calculi causing urinary retention. *Int J Urol* 2005; 12(7):693-695.
29. Behtash N, Karimi ZM. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World J Surg Oncol* 2007; 5:71.
30. Beluffi G, Fiori P, Pietrobono L, Romano P. Cowper's glands and ducts: radiological findings in children. *Radiol Med* 2006; 111(6):855-862.
31. Bennett JK, Wheatley JK, Walton KN. 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131(2):262-263.
32. Bennett VS, Bailey DM. Cholangiocarcinoma presenting as a solitary epididymal metastasis: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2007; 2:33.
33. Benway BM, Moon TD. Bacterial prostatitis. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):23-32.
34. Berglund RK, Vasavada S, Angermeier K, Rackley R. Buccal mucosa graft urethroplasty for recurrent stricture of female urethra. *Urology* 2006; 67(5):1069-1071.

35. Berkmen F. Persistent mullerian duct syndrome with or without transverse testicular ectopia and testis tumours. *Br J Urol* 1997; 79(1):122-126.
36. Berman AJ, Craven K, Zahalsky MP, Grotas AB, Phillips JL. Recurrent transitional cell carcinoma in a scrotal abscess. *Urology* 2006; 67(4):846-2.
37. Bhat AL, Bhat M, Sharma R, Saxena G. Single-stage perineal urethroplasty for continence in female epispadias: a preliminary report. *Urology* 2008; 72(2):300-303.
38. BHATNAGAR KK. Uterus presenting in an inguinal hernia of a male subject. *Br Med J* 1962; 2(5314):1236.
39. Bhattacharjee PK, Ghosh G. Hydrocele of the canal of Nuck. *J Indian Med Assoc* 2006; 104(3):150-151.
40. Billmire DF. Germ cell tumors. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):489-503, xi.
41. Bobba RK, Arsura EL, Sarna PS, Sawh AK. Emphysematous cystitis: an unusual disease of the Genito-Urinary system suspected on imaging. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:20.
42. Bockarie MJ, Tisch DJ, Kastens W et al. Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1841-1848.
43. Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11):5394-5396.
44. bol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007; 69(1 Suppl):93-104.
45. Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L, Ferro F. Surgical approach to concealed penis: technical refinements and outcome. *Urology* 2007; 69(6):1195-1198.
46. Boyle KJ, Torrealday S. Benign gynecologic conditions. *Surg Clin North Am* 2008; 88(2):245-64, v.
47. Brandes BM, Mesrobian HG. Giant accessory female phallic urethral diverticulum. *Urology* 2006; 67(5):1084-21.
48. Brandes S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin North Am* 2006; 33(1):87-95, vii.
49. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* 2008; 92(5):1163-92, xi.
50. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357(12):1229-1237.
51. Braverman PK. Body art: piercing, tattooing, and scarification. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):505-519.
52. Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):47-68.
53. Brewster SF. The development and differentiation of human seminal vesicles. *J Anat* 1985; 143:45-55.

54. Brouwer KC, Munatsi A, Ndhlovu PD, Wagatsuma Y, Shiff CJ. Urinary schistosomiasis in Zimbabwean school children: predictors of morbidity. *Afr Health Sci* 2004; 4(2):115-118.
55. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006; 67(5):1043-1048.
56. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am* 2007; 34(4):631-42, viii.
57. Butterfield JH, Kephart GM, Frankson JL. Eosinophilic oophoritis: association with positive *Strongyloides stercoralis* serology and clinical response to ivermectin. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19(5):329-332.
58. Campobasso P, Schieven E, Fernandes EC. Cowper's syringocele: an analysis of 15 consecutive cases. *Arch Dis Child* 1996; 75(1):71-73.
59. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2519-2529.
60. Cantu de LD, Perez MD, Tabarez A, Martinez RM, Cetina L. Serous adenocarcinoma of the fallopian tube, associated with verrucous carcinoma of the uterine cervix: a case report of synchronic rare gynecological tumors. *World J Surg Oncol* 2009; 7:20.
61. Capizzi A. Urethral surgery in the evidence-based medicine (EBM) era: a never-ending story. *Urology* 2009; 73(6):1172-1174.
62. Caputo R, Marzano AV, Di BA, Ramoni S, Cambiaghi S. Juvenile gangrenous vasculitis of the scrotum: Is it a variant of pyoderma gangrenosum? *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(2 Suppl):S50-S53.
63. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20(4):827-847.
64. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(1):21-44.
65. Carver BS, Al-Ahmadie H, Sheinfeld J. Adult and pediatric testicular teratoma. *Urol Clin North Am* 2007; 34(2):245-251.
66. Castro-Gago M, Gomez-Lado C, Alvez F, Alonso A, Vieites B. Juvenile xanthogranuloma of the cauda equina. *Pediatr Neurol* 2009; 40(2):123-125.
67. Chan JL, Knoll JM, Depowski PL, Williams RA, Schober JM. Mesorchial testicular torsion: case report and a review of the literature. *Urology* 2009; 73(1):83-86.
68. Chan PT, Tripathi S, Low SE, Robinson LQ. Case report—ancient schwannoma of the scrotum. *BMC Urol* 2007; 7:1.
69. Chandra RV, Dowling RJ, Ulubasoglu M, Haxhimolla H, Costello AJ. Rational approach to diagnosis and management of blunt scrotal trauma. *Urology* 2007; 70(2):230-234.
70. Chandran UR, Dhir R, Ma C, Michalopoulos G, Becich M, Gilbertson J. Differences in gene expression in prostate cancer, normal appearing prostate tissue adjacent to cancer and prostate tissue from cancer free organ donors. *BMC Cancer* 2005; 5:45.
71. Chang YH, Chuang CK, Ng KF, Liao SK. Urethral metastasis from a colon carcinoma. *Urology* 2007; 69(3):575-3.

72. Chen CH, Chen JH, Hsieh JT. Epispadiac urethral duplication in an adult dorsal deviated penis. *Urology* 2008; 71(2):352-353.
73. Chen TW, Yang ZG, Li Y, Zhou P, Qian LL, Zhang SF. Chronic infection of a seminal vesicle cyst as depicted on MR imaging. *Korean J Radiol* 2008; 9 Suppl:S73-S76.
74. Cheng L, Bostwick DG. Overdiagnosis of bladder carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2008; 30(5):261-264.
75. Cherian J, Rajan S, Thwaini A, Elmasry Y, Shah T, Puri R. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3:33.
76. Childs L, Hull D, Bostwick DG. Adult urinary bladder rhabdomyosarcoma. *Urology* 2008; 72(4):948-3.
77. Choi YJ, Kim JM, Ahn SY, Oh JT, Han SW, Lee JS. Urachal anomalies in children: a single center experience. *Yonsei Med J* 2006; 47(6):782-786.
78. Chung HC, Lee HS, Kim TI, Kim DI, Park KH, Song JM. A large cystic phyllodes tumor of the prostate. *Yonsei Med J* 2009; 50(1):174-176.
79. Chung SD, Huang KH, Lai YH et al. Synchronous advanced scrotal verrucous carcinoma with peripheral T-cell lymphoma. *Urology* 2007; 69(1):184-187.
80. Clarke JF. Urethral metastasis from a presumed primary malignant melanoma presenting as postmenopausal bleeding. *Proc R Soc Med* 1975; 68(4):227-228.
81. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2404-2413.
82. Coons BJ, Clark PE, Maynes LJ, Terhune KP, Stokes MC, Beech DJ. Sigmoid-urachal-cutaneous fistula in an adult male. *Urology* 2009; 73(2):444-447.
83. Coquet-Reinier B, Merrot T, Chaumoitre K, Alessandrini P. Atypical aphallia. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(11):1131-1133.
84. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology* 2009; 73(5 Suppl):S4-10.
85. Das A, Murphy A, McMahon M, Gormally SM, Corbally M. Fetal meconium peritonitis: the “vanishing hydrocele” sign. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1):F74.
86. de Jong TP, Radmayr C, Dik P, Chrzan R, Klijjn AJ, de KL. Posterior urethral valves: search for a diagnostic reference standard. *Urology* 2008; 72(5):1022-1025.
87. De CR, Merlini E, Rigamonti W, Macedo A, Jr. Phalloplasty and urethroplasty in children with penile agenesis: preliminary report. *J Urol* 2007; 177(3):1112-1116.
88. De GC, Ferrari G, Righi E et al. Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 1999; 52(2):103-106.
89. Deane LA, Suding PN, Lekawa ME, Narula N, McDougall EM. Sperm granuloma of the inguinal vas deferens mimicking recurrent incarcerated inguinal hernia. *Urology* 2007; 69(6):1209-3.

90. DeLair SM, Bernal RM, Keegan KA, Ellison LM. Ship in a bottle: rapid extraction of large intravesical foreign bodies. *Urology* 2006; 67(3):612-613.
91. Denzinger S, Watzlawek E, Burger M, Wieland WF, Otto W. Giant scrotal elephantiasis of inflammatory etiology: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1(1):23.
92. Dietrich CS, III, Gehrich A, Bakaya S. Surgical exposure and anatomy of the female pelvis. *Surg Clin North Am* 2008; 88(2):223-43, v.
93. Dietrich CS, III, Hill CC, Huelman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. *Surg Clin North Am* 2008; 88(2):403-viii.
94. DOCHERTY DF. Patent urachus containing a calculus. *Can Med Assoc J* 1957; 77(6):597.
95. Dodds PR, Batter SJ, Shield DE, Serels SR, Garafalo FA, Maloney PK. Adaptation of adults to uncorrected hypospadias. *Urology* 2008; 71(4):682-685.
96. Dogan-Ekici AI, Usubutun A, Kucukali T, Ayhan A. Xanthogranulomatous endometritis: a challenging imitator of endometrial carcinoma. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007:34763.
97. Doyle JO, Laufer MR. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome with a single septate uterus: a novel anomaly and description of treatment options. *Fertil Steril* 2009; 92(1):391-399.
98. Dreisler E, Sorensen SS, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):147-6.
99. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care* 2008; 35(2):345-67, vii.
100. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(12):1191-1197.
101. Duong TH, Flowers LC. Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(4):783-802, x.
102. Dwyer PL, Rosamilia A. Congenital urogenital anomalies that are associated with the persistence of Gartner's duct: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2):354-359.
103. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2008; 77(10):1403-1410.
104. Erard V, Kim HW, Corey L et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005; 106(3):1130-1132.
105. Erez O, Dukler D, Novack L et al. Trial of labor and vaginal birth after cesarean section in patients with uterine Mullerian anomalies: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):537-11.
106. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(4):717-37, ix.

107. Fan HT, Wang KC, Zhang MC et al. [Diagnosis and treatment of non-specific granulomatous prostatitis: a report of 32 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(2):131-134.
108. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334(7587):249-253.
109. Feder HM, Jr., Solomon B, Gavin LD. Polyoma virus hemorrhagic cystitis in an otherwise normal child. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10):948-949.
110. Federman DD. Three facets of sexual differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350(4):323-324.
111. Fefer S, Ellsworth P. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):429-47, vii.
112. Felix JC, Cote RJ, Kramer EE, Saigo P, Goldman GH. Carcinomas of Bartholin's gland. Histogenesis and the etiological role of human papillomavirus. *Am J Pathol* 1993; 142(3):925-933.
113. Ferguson H. Body piercing. *BMJ* 1999; 319(7225):1627-1629.
114. Fernandez MF, Olmos B, Olea N. [Exposure to endocrine disruptors and male urogenital tract malformations [cryptorchidism and hypospadias]]. *Gac Sanit* 2007; 21(6):500-514.
115. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349(3):259-266.
116. Fleck R, Kurz W, Quade B, Geginat G, Hof H. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* mimicking a scrotal tumor. *Urology* 2009; 73(1):209-3.
117. Fletcher SG, Galgano MT, Michalsky MP, Roth JA. Regression of inflammatory pseudotumor of the bladder in a child with medical management. *Urology* 2007; 69(5):982.
118. Freeto JP, Jay MS. "What's really going on down there?" A practical approach to the adolescent who has gynecologic complaints. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):529-45, viii.
119. French L, Phelps K, Pothula NR, Mushkbar S. Urinary problems in women. *Prim Care* 2009; 36(1):53-71, viii.
120. Frenkl TL, Potts J. Sexually transmitted infections. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):33-46.
121. Fukunaga M, Takahashi H, Yasuda M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Pathol Res Pract* 2008; 204(9):671-676.
122. Fukuno K, Tsurumi H, Goto H, Oyama M, Tanabashi S, Moriwaki H. Genital ulcers during treatment with ALL-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(11):2009-2013.
123. Furusato B, Koff S, McLeod DG, Sesterhenn IA. Sarcoidosis of the prostate. *J Clin Pathol* 2007; 60(3):325-326.
124. Furuya S, Furuya R, Masumori N, Tsukamoto T, Nagaoka M. Magnetic resonance imaging is accurate to detect bleeding in the seminal vesicles in patients with hemospermia. *Urology* 2008; 72(4):838-842.
125. Futterer JJ, Heijmink SW, Spermon JR. Imaging the male reproductive tract: current trends and future directions. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(1):133-47, vii.

126. Gagne HM. Colposcopy of the vagina and vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35(4):659-669.
127. Garat JM, Angerri O, Caffaratti J, Moscatiello P, Villavicencio H. Primary congenital bladder diverticula in children. *Urology* 2007; 70(5):984-988.
128. Gharahbaghian L. Clitoral priapism with no known risk factors. *West J Emerg Med* 2008; 9(4):235-237.
129. Giuffra V, Costantini L, Costantini BL, Caramella D, Fornaciari G. Giant bladder stone in a natural mummy of the early 19th century. *Urology* 2008; 72(4):780-781.
130. Go JH. Pure choriocarcinoma of testis with tumor-infiltrating lymphocytes and granulomas. *Yonsei Med J* 2006; 47(6):887-891.
131. Goel A, Singh V, Dalela D. Calcification of tunica vaginalis in a case of longstanding hydrocele. *Urology* 2007; 70(5):1006.
132. Goel A, Agrawal A, Gupta R, Hari S, Dey AB. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis of the testis without exposure to asbestos. *Cases J* 2008; 1(1):310.
133. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2):126-4.
134. Goluboff ET, O'Toole K, Sawczuk IS. Leiomyoma of bladder: report of case and review of literature. *Urology* 1994; 43(2):238-241.
135. Gonzalez-Bugatto F, non-Requena MJ, Lopez-Guerrero MA, Baez-Perea JM, Bartha JL, Hervias-Vivancos B. Vulvar leiomyosarcoma in Bartholin's gland area: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(2):171-174.
136. Gospodarowicz M. Testicular cancer patients: considerations in long-term follow-up. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(2):245-55, vi.
137. Grases F, Costa-Bauza A, Gomila I, Serra-Trespalle S, onso-Sainz F, del Valle JM. Melamine urinary bladder stone. *Urology* 2009; 73(6):1262-1263.
138. Grossgold ET, Kusuda L. Scrotal lymphangioma in an adult. *Urology* 2007; 70(3):590-592.
139. Gungorduk K, Ulker V, Sahbaz A, Ark C, Tekirdag AI. Postmenopausal tuberculosis endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007:27028.
140. Gupta NP, Kumar A, Sharma S. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol* 2008; 24(3):382-387.
141. Gupta NP, Kolla SB, Panda S, Sharma MC. Epitheloid hemangioendothelioma of urinary bladder. *Indian J Urol* 2008; 24(2):253-255.
142. Hammad FT, Kaya M, Kazim E. Bladder calculi: did the clinical picture change? *Urology* 2006; 67(6):1154-1158.
143. Hansel DE, Nadasdy T, Epstein JI. Fibromyxoid nephrogenic adenoma: a newly recognized variant mimicking mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(8):1231-1237.
144. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8(5):411-419.

145. Hauser PJ, Dozmorov MG, Bane BL, Slobodov G, Culkin DJ, Hurst RE. Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2008; 179(2):764-769.
146. Haynes JH. Inguinal and scrotal disorders. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):371-81, ix.
147. Haynes JH. Inguinal and scrotal disorders. *Surg Clin North Am* 2006; 86(2):371-81, ix.
148. Heldmann F, Brandt J, Schoppe H, Braun J. [A 46-year-old-patient with granulomatous prostatitis, arthralgia and haemorrhagic rhinitis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(1-2):22-25.
149. Hellenthal NJ, Kurzrock EA. Complete bladder duplication presenting as incontinence in an 11-year-old girl. *Urology* 2007; 70(6):1223-20.
150. Heney NM, Young RH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-2003. A 33-year-old woman with gross hematuria. *N Engl J Med* 2003; 349(25):2442-2447.
151. Hernandez DJ, Chan DY. Bladder leiomyomata and pelvic pain. *Urology* 2007; 70(4):807-808.
152. Hernandez MA, Estrada M, I, Marquez IP, Alanis FJ, Pacheco PR. [Vulvar cellular angiofibroma. A report of a case and bibliographic review]. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74(9):499-502.
153. Herschorn S. Female pelvic floor anatomy: the pelvic floor, supporting structures, and pelvic organs. *Rev Urol* 2004; 6 Suppl 5:S2-S10.
154. Hill JR, Gorgon G, Wahl SJ, Armenakas NA, Fracchia JA. Xanthogranulomatous orchitis in a patient with a history of instrumentation and bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urology* 2008; 72(2):461-463.
155. Hillman RJ, Walker MM, Harris JR, Taylor-Robinson D. Penile dermatoses: a clinical and histopathological study. *Genitourin Med* 1992; 68(3):166-169.
156. Hirschowitz L, Rode J, Guillebaud J, Bounds W, Moss E. Vaginitis nodosa and associated clinical findings. *J Clin Pathol* 1988; 41(4):419-423.
157. Ho CH, Yu HJ, Huang KH. Scrotal mass with bladder outlet obstruction. *Urology* 2008; 72(1):66-67.
158. Ho H, Chen YD, Tan PH, Wang M, Lau WK, Cheng C. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology* 2006; 68(2):333-336.
159. Hoang TT, Qiu S, Rodriguez G. Rare cystic mucinous cystadenoma presenting as a scrotal mass. *Urology* 2007; 70(6):1223-1225.
160. Hodgson DJ, Peters JL, Shah PJ. Perineal necrotizing fasciitis with dilatation of Cowper's gland. *J R Soc Med* 2002; 95(3):136-137.
161. Holland-Hall C. Sexually transmitted infections: screening, syndromes, and symptoms. *Prim Care* 2006; 33(2):433-454.
162. Holmes L, Jr., Escalante C, Garrison O et al. Testicular cancer incidence trends in the USA (1975-2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health* 2008; 122(9):862-872.

163. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008; 71(5):816-817.
164. Hu JY, Alston JL, Williams JV. An infant with extensive cutaneous nodular juvenile xanthogranuloma and hyperlipidemia. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2 Suppl):S54-S55.
165. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3):243-245.
166. Huang GS, Arend RC, Li M et al. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(4):457-5.
167. Hubert KC, Palmer JS. Current diagnosis and management of fetal genitourinary abnormalities. *Urol Clin North Am* 2007; 34(1):89-101.
168. Hughes IA. Female development—all by default? *N Engl J Med* 2004; 351(8):748-750.
169. Hungerhuber E, Bach E, Hartmann A, Frimberger D, Stief C, Zaak D. Adenocarcinoma of the bladder following nephrogenic adenoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:164.
170. Ijaz S. Rheumatoid hydrocele. *J R Soc Med* 2003; 96(5):239-240.
171. Im M, Kye KC, Kim JM, Lee JH. Extramammary Paget's disease of the scrotum with adenocarcinoma of the stomach. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2 Suppl):S43-S45.
172. Iser P, Read TH, Tabrizi S et al. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sex Transm Infect* 2005; 81(2):163-165.
173. Jacob JT, Nguyen TM, Ray SM. Male genital tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(5):335-342.
174. Jacobo E, Loening S, Schmidt JD, Culp DA. Primary adenocarcinoma of the bladder: a retrospective study of 20 patients. *J Urol* 1977; 117(1):54-56.
175. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1):26-59.
176. Jadvar H, Ye W, Groshen S, Conti PS. [F-18]-fluorodeoxyglucose PET-CT of the normal prostate gland. *Ann Nucl Med* 2008; 22(9):787-793.
177. Jamshidi A, Jamshidi M, Mobedi I, Khosroara M. Periocular dirofilariasis in a young woman: a case report. *Korean J Parasitol* 2008; 46(4):265-267.
178. Jedrzejewski G, Stankiewicz A, Wiczorek AP. Uterus and ovary hernia of the canal of Nuck. *Pediatr Radiol* 2008; 38(11):1257-1258.
179. Jelic TM, Roque R, Yasar U et al. Calcifying nanoparticles associated encrusted urinary bladder cystitis. *Int J Nanomedicine* 2008; 3(3):385-390.
180. Jones MA, Young RH, Scully RE. Benign fibromatous tumors of the testis and paratesticular region: a report of 9 cases with a proposed classification of fibromatous tumors and tumor-like lesions. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(3):296-305.

181. Jordan GH, Virasoro R, Eltahawy EA. Reconstruction and management of posterior urethral and straddle injuries of the urethra. *Urol Clin North Am* 2006; 33(1):97-109, vii.
182. Kajbafzadeh AM, Baradaran N, Esfahani SA, Aghdam H. Concurrence of klinefelter syndrome with hypospadias and chordee in identical twins: a rare presentation. *Urology* 2009; 73(5):1026-1028.
183. Kalra P, Radhakrishnan J. Meconium periorchitis. *Urology* 2006; 68(1):202.
184. Kamal F, Clark AT, Lavalley LT, Roberts M, Watterson J. Intravesical foreign body-induced bladder calculi resulting in obstructive renal failure. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(5):546-548.
185. Kamio M, Nagata T, Yamasaki H, Yoshinaga M, Douchi T. Inguinal hernia containing functioning, rudimentary uterine horn and endometriosis. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 2):563-566.
186. Kanter EM, Majumder S, Kanter GJ, Woeste EM, Mahadevan-Jansen A. Effect of hormonal variation on Raman spectra for cervical disease detection. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5):512-515.
187. Karaman I, Karaman A, Erdogan D, Cavusoglu YH, Aslan MK, Cakmak O. Isolated labium minus agenesis and clitoral foreskin hypertrophy: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(3):145-146.
188. Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1110.
189. Kaufman DS, Saksena MA, Young RH, Tabatabaei S. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2007. A 28-year-old man with a mass in the testis. *N Engl J Med* 2007; 356(8):842-849.
190. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8(5):420-429.
191. Kerr S, Kusmak JM, Stratman EJ. *Dermatology for the general surgeon*. *Surg Clin North Am* 2009; 89(3):563-586.
192. Khim A, Harris RD, Raffel J. Anterior urethral valve presenting in an adult male. *Urol Radiol* 1991; 12(4):196-198.
193. Kim SH, Park S, Paik JH. Scrotal sparganosis: with an emphasis on ultrasonographic findings. *Urology* 2008; 71(2):351-352.
194. Kim SO, Im CM, Joo JS et al. Scrotal primary lipoma with unusual clinical appearance in newborn. *Urology* 2009; 73(5):1024-1025.
195. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1):4-34.
196. Klimas R, Bennett B, Gardner WA, Jr. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 1985; 7(1):91-96.
197. Kobayashi S. Fournier's gangrene. *Am J Surg* 2008; 195(2):257-258.
198. Kosan M, Gonulalan U, Ugurlu O, Oztekin V, Akdemir O, Adsan O. Testicular microlithiasis in patients with scrotal symptoms and its relationship to testicular tumors. *Urology* 2007; 70(6):1184-1186.
199. Kotwal S, Madaan S, Prescott S, Chilka S, Whelan P. Unusual squamous cell carcinoma of the scrotum arising from a well healed, innocuous scar

- of an infertility procedure: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(5):W17-W19.
200. Kraft KH, Sweeney S, Fink AS, Ritenour CW, Issa MM. Inguinoscrotal bladder hernias: report of a series and review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(6):619-623.
 201. Krauel L, Garcia-Aparicio L, Perez N et al. Urinary and gastrointestinal malakoplakia in a 12-year-old girl. *Urology* 2009; 73(1):87-89.
 202. Kumar R. Reproductive tract tuberculosis and male infertility. *Indian J Urol* 2008; 24(3):392-395.
 203. Kuramoto T, Kikkawa K, Nishihata M et al. Squamous cell carcinoma of the urachus producing granulocyte colony-stimulating factor. *Urology* 2009; 73(2):442-447.
 204. Kutikov A, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Clinical approach to the prostate: an update. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(5):649-63, vii.
 205. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):451-81, v.
 206. Lan SK, Lin CW, Ho HC, Lee MS, Tzeng JE, Su YC. Penile metastasis secondary to nasal NK/T-cell lymphoma. *Urology* 2008; 72(5):1014-1015.
 207. Lane Z, Epstein JI. Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(5):758-764.
 208. Langer JE, Cornud F. Inflammatory disorders of the prostate and the distal genital tract. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(5):665-77, vii.
 209. Lantz AG, Power NE, Gupta R, Grantmyre J. Inflammatory pseudotumor: a rare cause of hematuria and shock. *Urology* 2007; 70(2):372-376.
 210. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(4):693-708, vii.
 211. Larsson MM, Rydell GE, Grahn A et al. Antibody prevalence and titer to norovirus (genogroup II) correlate with secretor (FUT2) but not with ABO phenotype or Lewis (FUT3) genotype. *J Infect Dis* 2006; 194(10):1422-1427.
 212. Lawee D. Atypical clinical course of Henoch-Schonlein purpura. *Can Fam Physician* 2008; 54(8):1117-1120.
 213. Leclercq P, Hanssen M, Borgeoens P, Bruyere PJ, Lancellotti P. Emphysematous cystitis. *CMAJ* 2008; 178(7):836.
 214. LEES R. Calculus in the epididymis following bilateral syphilitic orchitis; a case report. *Br J Vener Dis* 1957; 33(4):258.
 215. Leslie JA, Cain MP. Pediatric urologic emergencies and urgencies. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):513-27, viii.
 216. Levin TL, Han B, Little BP. Congenital anomalies of the male urethra. *Pediatr Radiol* 2007; 37(9):851-862.
 217. Lim D, Kim CS, Kim SI. Sparganosis presenting as spermatic cord hydrocele in six-year-old boy. *Urology* 2007; 70(6):1223-2.
 218. Lin C, Yin Y, Long F, Ma L. Tissue-specific requirements of beta-catenin in external genitalia development. *Development* 2008; 135(16):2815-2825.

219. Lin HC, Clark JY. Testicular teratoma presenting as a transilluminating scrotal mass. *Urology* 2006; 67(6):1290-1295.
220. Liu AX, Zhou JH, Jin HM, Zhu CK, Cheng XD. Primary rhabdomyosarcoma of urethra in a 5-year-old girl: case report and literature review. *Urology* 2007; 69(6):1208-1209.
221. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3):615-27, vii.
222. Lowe MC, Jr., Woolridge DP. The normal newborn exam, or is it? *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(4):921-46, v.
223. Lui PC, Fan YS, Lau PP et al. Vulvar basal cell carcinoma in China: a 13-year review. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5):514-515.
224. Luo JH, Chen W, Guo Y, Lu J. Large mullerian duct remnant in an adult. *Urology* 2009; 73(3):503-504.
225. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350(4):367-378.
226. MacLellan DL, Diamond DA. Recent advances in external genitalia. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):449-64, vii.
227. Malik MA, Iqbal Z, Chaudri KM, Malik NA, Ahmed AJ. Crossed testicular ectopia. *Urology* 2008; 71(5):984-986.
228. Malkowicz SB, van PH, Mickisch G et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 69(1 Suppl):3-16.
229. Margesson LJ. Vulvar disease pearls. *Dermatol Clin* 2006; 24(2):145-55, v.
230. Marshall J, Lin E, Dogra V, Davis R. Schwannoma of the penis: preservation of the neurovascular bundle. *Urology* 2007; 70(2):373.
231. Martin FM, Rowland RG. Urologic malignancies in pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34(1):53-59.
232. Matsumoto K, Soh S, Satoh T et al. Distribution of lymphatic vessel network in normal urinary bladder. *Urology* 2008; 72(3):706-710.
233. Mattox TF. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(1):7-11.
234. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1579-1588.
235. Mazoyer E, Dugas E, Verine J et al. A case report of adenovirus-related acute interstitial nephritis in a patient with AIDS. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(1):121-126.
236. McCluggage WG, Young RH. Tubulo-squamous polyp: a report of ten cases of a distinctive hitherto uncharacterized vaginal polyp. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(7):1013-1019.
237. McLintock DG. Phimosis of the prepuce of the clitoris: indication for female circumcision. *J R Soc Med* 1985; 78(3):257-258.
238. McWeeney DM, Martin ST, Ryan RS, Tobbia IN, Donnellan PP, Barry KM. Scrotal metastases from colorectal carcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2(1):111.

239. Meizner I. The 'tulip sign': a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3):317.
240. Merino J, Zuluaga A, Gutierrez-Tejero F, Del Mar SM, Ciani S, Nogales FF. Pure testicular carcinoid associated with intratubular germ cell neoplasia. *J Clin Pathol* 2005; 58(12):1331-1333.
241. Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology* 2006; 67(5):904-909.
242. Mesrobian HG. Urologic problems of the neonate: an update. *Clin Perinatol* 2007; 34(4):667-79, viii.
243. Mesrobian HG. Urologic problems of the neonate: an update. *Clin Perinatol* 2007; 34(4):667-79, viii.
244. Metzendorf MM, Schmidt JD. Urinary bladder leiomyoma associated with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Urology* 2008; 71(4):755-4.
245. Micali G, Nasca MR, De PR. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):901-903.
246. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3):369-391.
247. Migliari R, Pistolesi D, D'Urso L, Muto G. Recurrent ppseudodiverticula of female urethra: five-year experience. *Urology* 2009; 73(6):1218-1222.
248. Miller DC, Saigal CS, Litwin MS. The demographic burden of urologic diseases in America. *Urol Clin North Am* 2009; 36(1):11-27, v.
249. Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007; 34(3):295-313.
250. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):149-166.
251. Moawad NS, Mahajan ST, Moawad SA, Greenfield M. Uterus didelphys and longitudinal vaginal septum coincident with an obstructive transverse vaginal septum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22(5):e163-e165.
252. Mollet I, Ongenae K, Naeyaert JM. Origin, clinical presentation, and diagnosis of hypomelanotic skin disorders. *Dermatol Clin* 2007; 25(3):363-71, ix.
253. Mong A, Bellah R. Imaging the pediatric prostate. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(5):749-56, ix.
254. Moore JB, Hasenboehler EA. Orchiectomy as a result of ischemic orchitis after laparoscopic inguinal hernia repair: case report of a rare complication. *Patient Saf Surg* 2007; 1(1):3.
255. Morton CA. Methyl aminolevulinic acid: actinic keratoses and Bowen's disease. *Dermatol Clin* 2007; 25(1):81-87.
256. Mosunjac MB, Sundstrom JB, Mosunjac MI. Unusual presentation of anaplastic large cell lymphoma with clinical course mimicking fever of unknown origin and sepsis: autopsy study of five cases. *Croat Med J* 2008; 49(5):660-668.
257. Mudryj M, Reay E, Beckett L, Dandekar S, deVere WR, Gandour-Edwards R. Novel p53/p130 axis in bladder tumors. *Urology* 2007; 70(3):608-612.
258. Mutapi F, Mduluza T, Gomez-Escobar N et al. Immuno-epidemiology of human *Schistosoma haematobium* infection: preferential IgG3 antibody

- responsiveness to a recombinant antigen dependent on age and parasite burden. *BMC Infect Dis* 2006; 6:96.
259. Nakamoto T, Inoue Y, Ueki T, Niimi N, Iwasaki Y. Primary amelanotic malignant melanoma of the female urethra. *Int J Urol* 2007; 14(2):153-155.
 260. Natali A, Nesi G, Vittori G et al. Rare case of atypical epithelioid hemangioma of penis initially misdiagnosed as Peyronie's disease: report with clinical, radiologic, and immunohistochemical analysis. *Urology* 2009; 73(1):210.
 261. Neal PM. Schistosomiasis—an unusual cause of ureteral obstruction: a case history and perspective. *Clin Med Res* 2004; 2(4):216-227.
 262. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(4):366-381.
 263. Nemeth AH, Gallen IW, Crocker M, Levy E, Maher E. Klinefelter-like phenotype and primary infertility in a male with a paracentric Xq inversion. *J Med Genet* 2002; 39(6):E28.
 264. Nepple KG, Cooper CS, Austin JC. Rare variant of bladder exstrophy associated with urethral, bladder, and colonic duplication. *Urology* 2009; 73(4):928-3.
 265. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(2):271-89, vii.
 266. Nickel JC, Krieger JN, Naughton-Collins M et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359(25):2663-2673.
 267. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):109-115.
 268. Nickles SW, Burgis JT, Menon S, Bacon JL. Prepubertal Skene's abscess. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22(1):e21-e22.
 269. Nicola M, De LF. Bladder hernia. *Arch Ital Urol Androl* 2006; 78(2):77-78.
 270. Nijman RJ. Diagnosis and management of urinary incontinence and functional fecal incontinence (encopresis) in children. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(3):731-48, x.
 271. Nijs SM, Eijssbouts SW, Madern GC, Leyman PM, Lequin MH, Hazebroek FW. Nonpalpable testes: is there a relationship between ultrasonographic and operative findings? *Pediatr Radiol* 2007; 37(4):374-379.
 272. Nordenskjold A, Holmdahl G, Frisen L et al. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):380-386.
 273. O'Connell TX, Nathan LS, Satmary WA, Goldstein AT. Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Am Fam Physician* 2008; 77(3):321-326.
 274. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome—a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(6):305-310.
 275. Oates RD. The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):257-70, ix.

276. Obara W, Konda R, Seo T, Ishikawa K, Kinjo M, Fujioka T. Neonatal abdominal wall urinoma due to rupture of anterior urethral diverticulum. *Int J Urol* 2006; 13(4):395-396.
277. Oguzkurt P, Ozalevli SS, Alkan M, Kayaselcuk F, Hicsonmez A. Unusual case of bladder duplication: complete duplication in coronal plane with single urethra and no associated anomalies. *Urology* 2006; 68(5):1121-1123.
278. Ohl DA, Quallich SA, Sonksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):211-20, viii.
279. Okeke LI, isuodionoe-Shadrach OI, Adekanye AO. Urethral duplication with a perineal opening in a four-year-old boy. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(2):284-286.
280. Okeke LI, Ogun GO, Etukakpan BR, Iyama A, Adeoye AO, Duduyemi BM. Dermoid cyst of the urinary bladder as a differential diagnosis of bladder calculus: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1:32.
281. Olson JM, Robles DT, Argenyi ZB, Kirby P, Olerud JE. Multiple penile syringomas. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2 Suppl 1):S46-S47.
282. Omoniyi-Esan OG, Osasan SA, Ojo OS. Non-neoplastic diseases of the cervix in Nigerians: a histopathological study. *Afr Health Sci* 2006; 6(2):76-80.
283. Paddack J, Leocadio DE, Samathanam C, Nelius T, Haynes A, Jr. Transitional cell carcinoma due to chronic UroLume stent irritation. *Urology* 2009; 73(5):995-996.
284. Paduch DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Urol Rep* 2007; 8(4):324-335.
285. Pan CG. Evaluation of gross hematuria. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3):401-12, vi.
286. Park CO, Chun EY, Lee JH. Median raphe cyst on the scrotum and perineum. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5 Suppl):S114-S115.
287. Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *J Am Osteopath Assoc* 2000; 100(2):101-104.
288. Parker WR, Wheat J, Montgomery JS, Latini JM. Urethral diverticulum after endoscopic urethrotomy: case report. *Urology* 2007; 70(5):1008-7.
289. Parlakgumus A, Canpolat ET, Caliskan K et al. Scrotal calcinosis due to resorption of cyst walls: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2(1):375.
290. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007; 69(4 Suppl):9-16.
291. Parsons JK, Carter HB, Partin AW et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2562-2568.
292. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol* 2008; 10(1):31-43.
293. Peled N, David Y, Yagupsky P. Bartholin's gland abscess caused by *Brucella melitensis*. *J Clin Microbiol* 2004; 42(2):917-918.
294. Perlmutter AE, Morabito R, Tarry WF. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. *Urology* 2006; 68(3):648-651.

295. Petraki CD, Sfikas CP. Histopathological changes induced by therapies in the benign prostate and prostate adenocarcinoma. *Histol Histopathol* 2007; 22(1):107-118.
296. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):129-152.
297. Pinkert M, Klein Z, Tepper R, Beyth Y. Hydrosalpinx with adnexal torsion in an adolescent virgin patient—A diagnostic dilemma: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19(4):297-299.
298. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008; 9(10):973-981.
299. Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):81-89.
300. Popert RJ, Ramsay JW, Owen RA, Fisher C, Hendry WF. Eosinophilic cystitis mimicking invasive bladder tumour: discussion paper. *J R Soc Med* 1990; 83(12):776-778.
301. Premkumar MH, Colen JS, Roth DR, Fernandes CJ. Could scrotoschisis mimic an iatrogenic injury? A case report. *Urology* 2009; 73(4):795-796.
302. Preusser S, Diener PA, l'Allemand-Jander D et al. Scrotal hysterectomy in a male patient with mixed gonadal dysgenesis 46, XY(75%)/45, X(25%). *Urology* 2007; 70(6):1223-1229.
303. Puppa G, Shozu M, Perin T et al. Small primary adenocarcinoma in adenomyosis with nodal metastasis: a case report. *BMC Cancer* 2007; 7:103.
304. Qin ZK, Yang JA, Ye YL et al. Expression of Bmi-1 is a prognostic marker in bladder cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:61.
305. Rabinowitz CB, Song JH, Movson JS, Iannotti HM. Cholecysto-urachal fistula. *Abdom Imaging* 2007; 32(1):108-110.
306. Rapoport D, Ross A, Goshko V, McAuley I. Urachal-sigmoid fistula associated with diverticular disease. *Can Urol Assoc J* 2007; 1(1):52-54.
307. RATNER M, SCHNEIDERMAN C. The relationship of urethral caruncle to carcinoma of urethra. *Can Med Assoc J* 1948; 58(4):373-376.
308. Redman JF, Bissada NK. Complete penoscrotal transposition. *Urology* 2007; 69(1):181-182.
309. Reggio E, Timm O, Jr., Junqueira RG, Sette MJ, Bessa J, Jr. Testicular tumor presenting as scrotal gangrene. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(5):485-486.
310. Reilly L, Magkrioti C, Mduluza T, Cavanagh DR, Mutapi F. Effect of treating *Schistosoma haematobium* infection on *Plasmodium falciparum*-specific antibody responses. *BMC Infect Dis* 2008; 8:158.
311. Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 2004; 350(4):333-341.
312. Rice LW, Stone RL, Xu M et al. Biologic targets for therapeutic intervention in endometrioid endometrial adenocarcinoma and malignant mixed müllerian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):1119-1126.

313. Rice PL, Jr., Rudolph M. Pelvic fractures. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(3):795-802, x.
314. Richter LA, Hegde P, Taylor JA, III. Primary non-Hodgkin's B-cell lymphoma of the male urethra presenting as stricture disease. *Urology* 2007; 70(5):1008-2.
315. Rivilla F, Luis A, Llanos D, Ruiz A. Giant urethral calculus in a 6-year-old girl. *J Pediatr Urol* 2008; 4(6):469-471.
316. Robin G, Marcelli F, Agbeta N, Guerin Du MB, Goeusse P. [Contribution of ultrasonography to the diagnosis of non-hormonal acquired clitoromegalia: a case report]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67(6):613-616.
317. Rolz-Cruz G, Kim CC. Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin* 2008; 26(1):89-102, viii.
318. Rosen T, Vandergriff T, Harting M. Antibiotic use in sexually transmissible diseases. *Dermatol Clin* 2009; 27(1):49-61.
319. Rosenstein DI, Alsikafi NF. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am* 2006; 33(1):73-vii.
320. Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors. *Rev Urol* 2004; 6(1):11-18.
321. Ryan PD, Harisinghani M, Lerwill MF, Kaufman DS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2006. A 71-year-old woman with urinary incontinence and a mass in the bladder. *N Engl J Med* 2006; 354(8):850-856.
322. Saibishkumar EP, Crook J, Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases and a review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(1):39-42.
323. Saito S. Posterior urethral hemangioma: one of the unknown causes of hematuria and/or hematospermia. *Urology* 2008; 71(1):168-4.
324. Sakura M, Tsukamoto T, Yonese J, Ishikawa Y, Aoki N, Fukui I. Successful therapy of a malignant phyllodes tumor of the prostate after postoperative local failure. *Urology* 2006; 67(4):845-3.
325. Salvini C, De MA. Multiple papillae on labia minora. *CMAJ* 2008; 179(8):799-800.
326. Sanborn SL, MacLennan G, Cooney MM, Zhou M, Ponsky LE. High-grade transitional cell carcinoma and melanosis of urinary bladder: case report and review of the literature. *Urology* 2009; 73(4):928-5.
327. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 2007; 69(4 Suppl):34-40.
328. Santin AD, Diamandis EP, Bellone S et al. Overexpression of kallikrein 10 (hK10) in uterine serous papillary carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(5):1296-1302.
329. Santin BJ, Pewitt EB. Cowper's duct ligation for treatment of dysuria associated with Cowper's syringocele treated previously with transurethral unroofing. *Urology* 2009; 73(3):681-683.

330. Sawyer MD, Proano JM, Spirnak JP. Removal of retained Foley catheter in bladder with novel use of ureteral catheter: lasso technique. *Urology* 2008; 71(5):962-963.
331. Schmitz JL, Gertis KS, Mauney C, Stamm LV, Folds JD. Laboratory diagnosis of congenital syphilis by immunoglobulin M (IgM) and IgA immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(1):32-37.
332. Schwartz BF, Stoller ML. The vesical calculus. *Urol Clin North Am* 2000; 27(2):333-346.
333. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):183-98, xii.
334. Seethala RR, Tirkes AT, Weinstein S, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Genega EM. Diffuse fibrous pseudotumor of the testicular tunics associated with an inflamed hydrocele. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(6):742-744.
335. Seo IY, Han DY, Oh SJ, Rim JS. Laparoscopic excision of a urachal cyst containing large stones in an adult. *Yonsei Med J* 2008; 49(5):869-871.
336. Serrano-Brambila E, Lopez-Samano V, Montoya-Martinez G, Holguin-Rodriguez F, Maldonado-Alcaraz E. [Encrusted prostatitis: case report and literature review]. *Actas Urol Esp* 2006; 30(3):321-323.
337. Sfanos KS, Wilson BA, De Marzo AM, Isaacs WB. Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(9):3443-3448.
338. Shafii T, Burstein GR. The adolescent sexual health visit. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):99-117.
339. Shah SK, Chau MH, Schnepfer GD, Lui PD. Open prostatolithotomy for the management of giant prostatic calculi. *Urology* 2007; 70(5):1008-1010.
340. Shah SS, Sheikh IA, Murtaza B, Bashir EA, Sarwar F. Hernia uterine inguinale. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(3):231-232.
341. Shah V, Shet T. Scrotal calcinosis results from calcification of cysts derived from hair follicles: a series of 20 cases evaluating the spectrum of changes resulting in scrotal calcinosis. *Am J Dermatopathol* 2007; 29(2):172-175.
342. Shahabi S, Nathan LM, Chanana C, Garrett W, Zheng W, Rutherford TJ. Liver metastasis in a case of adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: a rare presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(5):747-750.
343. Shamsa A, Kajbafzadeh AM, Javad Parizadeh SM, Zare MA, Abolbashari M. Aphallia associated with urethro-rectal fistula and stones in the bladder and urethra. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(3):435-438.
344. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* 2008; 77(4):469-474.
345. Shim JW, Cho KS, Choi YD et al. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch* 2008; 452(4):353-362.
346. Shono T. [Molecular and anatomical studies of testicular descent]. *Hinyokika Kyo* 2007; 53(7):505-508.

347. Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, Kefer J, Wood HM. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007; 70(2):235-238.
348. Siddiqui NY, Paraiso MF. Vesicovaginal fistula due to an unreported foreign body in an adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(4):253-255.
349. Singh D, Kiberd B, Gupta R, Alkhdair W, Lawen J. Polyoma virus-induced hemorrhagic cystitis in renal transplantation patient with polyoma virus nephropathy. *Urology* 2006; 67(2):423.
350. Sivapalan S, Roy RB. Recurrent periurethral abscess. *Genitourin Med* 1991; 67(1):70.
351. Smeulders N, Woodhouse CR. Neoplasia in adult exstrophy patients. *BJU Int* 2001; 87(7):623-628.
352. Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008; 71(5):915-918.
353. Smith JF, Walsh TJ, Turek PJ. Ejaculatory duct obstruction. *Urol Clin North Am* 2008; 35(2):221-7, viii.
354. Smith PJ, DeSouza R, Roth DR. Cystic dysplasia of the rete testis. *Urology* 2008; 72(1):230-10.
355. Soccorso G, Walker J. A giant ovarian cyst in a neonate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22(3):e17-e20.
356. Soyer T, Aydemir E, Atmaca E. Paraurethral cysts in female newborns: role of maternal estrogens. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(4):249-251.
357. Sozen I, Arici A. Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33(1):41-58.
358. Spellman K, Stock JA, Norton KI. Abdominoscrotal hydrocele: a rare cause of a cystic abdominal mass in children. *Urology* 2008; 71(5):832-833.
359. Spiess PE, Kassouf W, Brown G et al. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach? *Urology* 2006; 67(3):466-471.
360. Spiess PE, Tuziak T, Tibbs RF et al. Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol* 2007; 38(5):753-761.
361. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008; 71(3):475-479.
362. Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35(2):271-84, ix.
363. Stuart SW, King CH, Pai GS. Autism spectrum disorder, Klinefelter syndrome, and chromosome 3p21.31 duplication: a case report. *MedGenMed* 2007; 9(4):60.
364. Suer E, Gokce I, Yaman O, Anafarta K, Gogus O. Open prostatectomy is still a valid option for large prostates: a high-volume, single-center experience. *Urology* 2008; 72(1):90-94.

365. Sukov WR, Lewin M, Sethi S, Rakowski TA, Lager DJ. BK virus-associated nephropathy in a patient with AIDS. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4):e15-e18.
366. Suttman H, Holl-Ulrich K, Peter M, Kausch I, Doehn C, Jocham D. Mesonephroid adenocarcinoma arising from mesonephroid metaplasia of the urinary bladder. *Urology* 2006; 67(4):846-848.
367. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(12):1227-1238.
368. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(3):409-432.
369. Taylor-Cousar JL, Zariwala MA, Burch LH et al. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity. *PLoS One* 2009; 4(1):e4270.
370. Taylor FL, Levine LA. Peyronie's Disease. *Urol Clin North Am* 2007; 34(4):517-34, vi.
371. Te CC, Vemulapalli S, Confer SD, Culkin DJ. Recurrent malignant melanoma of the penis. *Urology* 2008; 72(5):1185-1186.
372. Templeman C. Ovarian cysts. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(4):297-298.
373. Tiemstra JD, Kapoor S. Evaluation of scrotal masses. *Am Fam Physician* 2008; 78(10):1165-1170.
374. Torres Gomez FJ, Torres Olivera FJ, Torres GA. [Polypoid cystitis associated with glandular cystic cystitis]. *Arch Esp Urol* 2007; 60(6):692-694.
375. Tosh AK, Van Der PB, Fortenberry JD et al. Mycoplasma genitalium among adolescent women and their partners. *J Adolesc Health* 2007; 40(5):412-417.
376. Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1):101-108.
377. Treiyer A, Haben B, Rottger P, Steffens J. First male apocrine genital carcinoma mimicking a penile cancer. *Urology* 2008; 71(3):546-2.
378. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009; 79(7):583-587.
379. Tsai TF, Hung CS, Hsiao CH. Fibroepithelial polyp of glans penis in a man who practiced genital hanging kung fu. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2 Suppl 1):S35-S37.
380. Tsai TH, Tang SH, Chuang FP et al. Ipsilateral synchronous neoplasms of kidney presenting as acute pyelonephritis and bladder metastasis. *Urology* 2009; 73(5):1163-11.
381. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1263-1269.
382. Tsiouris A, Ahmed HU, Kumar N, Kaisary AV. Urachal tumour: clinical and radiological features of a poorly understood carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(6):W17-W18.

383. Tsuang W, Rapp DE, Feinstein KA, Orvieto MA, Close CE. Urethral polyp in asymptomatic male infant with prenatal hydronephrosis. *Urology* 2006; 67(5):1085-11.
384. Tubaro A, De NC, Trucchi A, Palleschi G, Miano L. The effect of bladder outlet obstruction treatment on ultrasound-determined bladder wall thickness. *Rev Urol* 2005; 7 Suppl 6:S35-S42.
385. Tunca F, Sanli O, Demirkol K, Gulluoglu M. Inflammatory pseudotumor of urachus mimicking invasive carcinoma of bladder. *Urology* 2006; 67(3):623.
386. Turaga KK, St Peter SD, Calkins CM, Holcomb GW, III, Ostlie DJ, Snyder CL. Hernia uterus inguinale: a proposed algorithm using the laparoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16(5):366-367.
387. Tzortzis V, Aravantinos E, Karatzas A, Mitsogiannis IC, Moutzouris G, Melekos MD. Percutaneous suprapubic cystolithotripsy under local anesthesia. *Urology* 2006; 68(1):38-41.
388. Usta MF, Baykara M, Erdogru T, Koksall IT. Idiopathic prostatic giant calculi in a young male patient. *Int Urol Nephrol* 2005; 37(2):295-297.
389. Vaghefi H, Simmons MN, Hsia MH, Ross JH. Two extremes of the megalourethra spectrum. *Urology* 2006; 67(3):614-616.
390. Vahid B, Weibel S, Nguyen C. Scrotal swelling and sarcoidosis. *Am J Med* 2006; 119(11):e3.
391. van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007; 70(1):143-147.
392. Van Howe RS. Human papillomavirus and circumcision: a meta-analysis. *J Infect* 2007; 54(5):490-496.
393. Van CK, Van MK, Joniau S et al. Urachal carcinoma during pregnancy. *Urology* 2006; 67(6):1290-21.
394. van OA, deKernion JB. Clinical management of foreign bodies of the genitourinary tract. *J Urol* 2000; 164(2):274-287.
395. Vasudeva P, Agrawal D, Goel A. Malignant melanoma of the scrotum. *Urology* 2008; 71(6):1053-1054.
396. Vilela ML, Willingham E, Buckley J et al. Endocrine disruptors and hypospadias: role of genistein and the fungicide vinclozolin. *Urology* 2007; 70(3):618-621.
397. Volgger H, Pfefferkorn S, Hobisch A. Posttraumatic high-flow priapism in children: noninvasive treatment by color Doppler ultrasound-guided perineal compression. *Urology* 2007; 70(3):590-595.
398. Vourganti S, Agarwal PK, Bodner DR, Dogra VS. Ultrasonographic evaluation of renal infections. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(6):763-775.
399. Wallace DJ, Weisman MH. The physician Hans Reiter as prisoner of war in Nuremberg: a contextual review of his interrogations (1945-1947). *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32(4):208-230.
400. Warmann SW, Vogel M, Wehrmann M et al. Giant mullerian duct cyst with malignant transformation in 15-year-old boy. *Urology* 2006; 67(2):424.

401. Warren JW, Brown J, Tracy JK, Langenberg P, Wesselman U, Greenberg P. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2008; 71(3):444-448.
402. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007; 70(1):69-74.
403. Watson RA. Human Papillomavirus: Confronting the Epidemic-A Urologist's Perspective. *Rev Urol* 2005; 7(3):135-144.
404. Waxman AG, Zsemlye MM. Preventing cervical cancer: the Pap test and the HPV vaccine. *Med Clin North Am* 2008; 92(5):1059-82, x.
405. Waxman MA, Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ, Pinner R. Update on emerging infections from the Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of mumps—United States, January 1-May 2, 2006. *Ann Emerg Med* 2006; 48(3):332-335.
406. Weight CJ, Chand D, Ross JH. Single system ectopic ureter to rectum subtending solitary kidney and bladder agenesis in newborn male. *Urology* 2006; 68(6):1344-3.
407. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(4):499-509.
408. White WM, Hilsenbeck J, Waters WB. Fibromatous periorchitis of testis. *Urology* 2006; 67(3):623-626.
409. Wildhaber BE, Antonelli E, Pfister RE. The giant umbilical cord. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(6):F535-F536.
410. WILLCOX RR. Management of the nongonococcal urethritis. *Postgrad Med J* 1955; 31(360):500-504.
411. Wilson SR, Katz DS. Computed tomography demonstration of epididymitis with extension to vas deferens. *Urology* 2006; 68(6):1339-1340.
412. Winn RJ. Common sexual health issues in men. *Prim Care* 2006; 33(1):61-74, viii.
413. Wisard M, Praz V, Aymon D, Meuwly JY, Jichlinski P. [Syringocele: a case report]. *Prog Urol* 2007; 17(5):1003-1004.
414. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology* 2006; 67(4):751-755.
415. Wiwanitkit V. A review of human sparganosis in Thailand. *Int J Infect Dis* 2005; 9(6):312-316.
416. Wollina U. Pyoderma gangrenosum—a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:19.
417. Wolters JP, Hellstrom WJ. Current concepts in ejaculatory dysfunction. *Rev Urol* 2006; 8 Suppl 4:S18-S25.
418. Woodhead DM, Gigax JH, Wahle WH, Holcomb TM. Urothelial implantation of Wilms' tumors. *Ann Surg* 1968; 167(1):127-131.
419. Wright JL, Morgan TM, Lin DW. Primary scrotal cancer: disease characteristics and increasing incidence. *Urology* 2008; 72(5):1139-1143.

420. Wu CC, Yang SS, Tsai YC. Anterior urethral valve in an adolescent with nocturnal enuresis. *Urology* 2007; 70(5):1008-5.
421. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1):113-121.
422. Wuerstle M, Lesser T, Hurwitz R, Applebaum H, Lee SL. Persistent mullerian duct syndrome and transverse testicular ectopia: embryology, presentation, and management. *J Pediatr Surg* 2007; 42(12):2116-2119.
423. Yadav BS, Ghoshal S. Fungating scrotal mass: A rare clinical presentation of testicular tumor. *Indian J Urol* 2008; 24(3):406-407.
424. Yamazaki ML, Lum CA, Izumi AK. Primary cutaneous Richter syndrome: prognostic implications and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(1):157-161.
425. Yang JH, Mitchell KB, Poppas DP. Granular cell tumor of the glans penis in a 9-year-old boy. *Urology* 2008; 71(3):546-2.
426. Yates J, Stein B. Bladder and penile lesions with inguinal adenopathy after intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) treatment. *Urology* 2007; 70(6):1223-1227.
427. Yigiter M, Arda IS, Tosun E, Celik M, Hicsonmez A. Angiokeratoma of clitoris: a rare lesion in an adolescent girl. *Urology* 2008; 71(4):604-606.
428. Yigitler C, Avci A, Tahmaz L, Uzar AI, Oner K. Giant unilateral abdominoscrotal hydrocele in association with crossed testicular ectopia. *Urology* 2006; 67(1):199.
429. Yigitler C, Avci A, Tahmaz L, Uzar AI, Oner K. Giant unilateral abdominoscrotal hydrocele in association with crossed testicular ectopia. *Urology* 2006; 67(1):199.
430. Yokota N, Yoshida H, Sakakibara H, Inayama Y, Hirahara F. A severe vaginal hemorrhage caused by cervical endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(1):e12-e13.
431. Yokoyama H, Kume H, Niimi A, Tomota K, Kitamura T. Plasma cell granuloma of urethra in a young woman. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3):e9-e10.
432. Yokoyama M, Kobayashi T, Kubo Y, Kageyama Y, Kihara K. [A case of secondary malignant lymphoma of the urinary bladder]. *Hinyokika Kyo* 2006; 52(4):285-287.
433. Yoshizawa T, Kawata N, Sato K et al. Primary malignant melanoma of the female urethra. *Urology* 2007; 70(6):1222-1226.
434. Young YR, Sheu BF, Lee CC, Chang SS, Li PL, Wu YS. Images in emergency medicine. Emphysematous cystitis. *Ann Emerg Med* 2008; 51(3):230, 261.
435. Yu-Hung LA, Lu SH, Yu HJ, Kuo YC, Huang CY. Tuberculous epididymitis presenting as huge scrotal tumor. *Urology* 2009; 73(5):1163-1167.
436. Yu VL, Kim DH. Medical mystery: concentric calcification—the answer. *N Engl J Med* 2006; 354(13):1433-1434.
437. Yurkanin JP, Ahmann F, Dalkin BL. Coccidioidomycosis of the prostate: a determination of incidence, report of 4 cases, and treatment recommendations. *J Infect* 2006; 52(1):e19-e25.

438. Zajackowski T. Scrotal bladder hernia: report of two cases. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(2):479-484.
439. Zastrow S, Baretton GB, Wirth MP. Multifocal recurring epithelioid hemangioendothelioma of the penis. *Urology* 2008; 71(2):351-10.
440. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):183-205.
441. Zheng SL, Sun J, Wiklund F et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(9):910-919.

